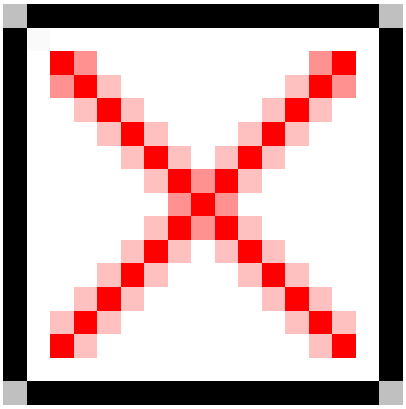
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	15 305046 0000 0000	2015-12-23 08:49:13	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 834
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	139038	$ 3269900	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



1	**Titulo de la Invención**(200 caractares o espacios máximos)
	COMPOSICIONES DE ARNi DE TMPRSS6 Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS

2	**Datos del Solicitante / Titular**			
	Nombre:	ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.	**Dirección Electrónica:**	gpzpi@gpzlegal.com
	Dirección:	300 THIRD STREET, 3RD FLOOR	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - MASSACHUSETTS - CAMBRIDGE

Identificación:

- ☐ CEDULA DE CIUDADANIA
- ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
- ☒ EMPRESA EXTRANJERA
- ☐ NIT
- ☐ PASAPORTE

Número: 974601-

3	**Solicitantes**

	Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1.	ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.	EE	974601

4	Datos del Inventor			
Nombre:	Klaus CHARISSE	**Dirección Electrónica:**	gpzpi@gpzlegal.com
Dirección:	300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - MASSACHUSETTS - CAMBRIDGE

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA
☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA
☐ NIT
☐ PASAPORTE
☒ No Aplica

Número: -

5	Inventor(es)	
	Apellidos - Nombres	**Domicilio**
1.	BUTLER James	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2.	BETTENCOURT Brian	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
3.	RAJEEV Kallanthottathil	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
4.	MAIER Martin	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
5.	CHARISSE Klaus	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	**Departamento/Estado**	**Ciudad**	**Dirección**

1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142

7	**Datos del Representante Legal / Apoderado**		
Nombre:	MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO	**Dirección Electrónica:**	mjaramillo@gpzlegal.com
Dirección:	MJARAMILLO@HOTMAIL.COM	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.

Identificación:

☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA

☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT

☐ PASAPORTE

Número: 80421942-

Presentación de Poder

Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	**Datos Solicitud: PCT / WO**		
Número Solicitud:	PCT/US2014/039149	**Fecha Solicitud:**	22/05/2014

Número Publicacion:	WO2014190157	Fecha Publicacion:	27/11/2014

9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha _
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/912, 988	2013/12/06
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/826,178	2013/05/22

10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:	101	Pago Reivindicaciones:	Si	

11 Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12 Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☒ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☒ Listado de secuencias
☒ Artes finales 12 x 12 cm
☐ Poderes, si fuere el caso
☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☐ Otros Anexos

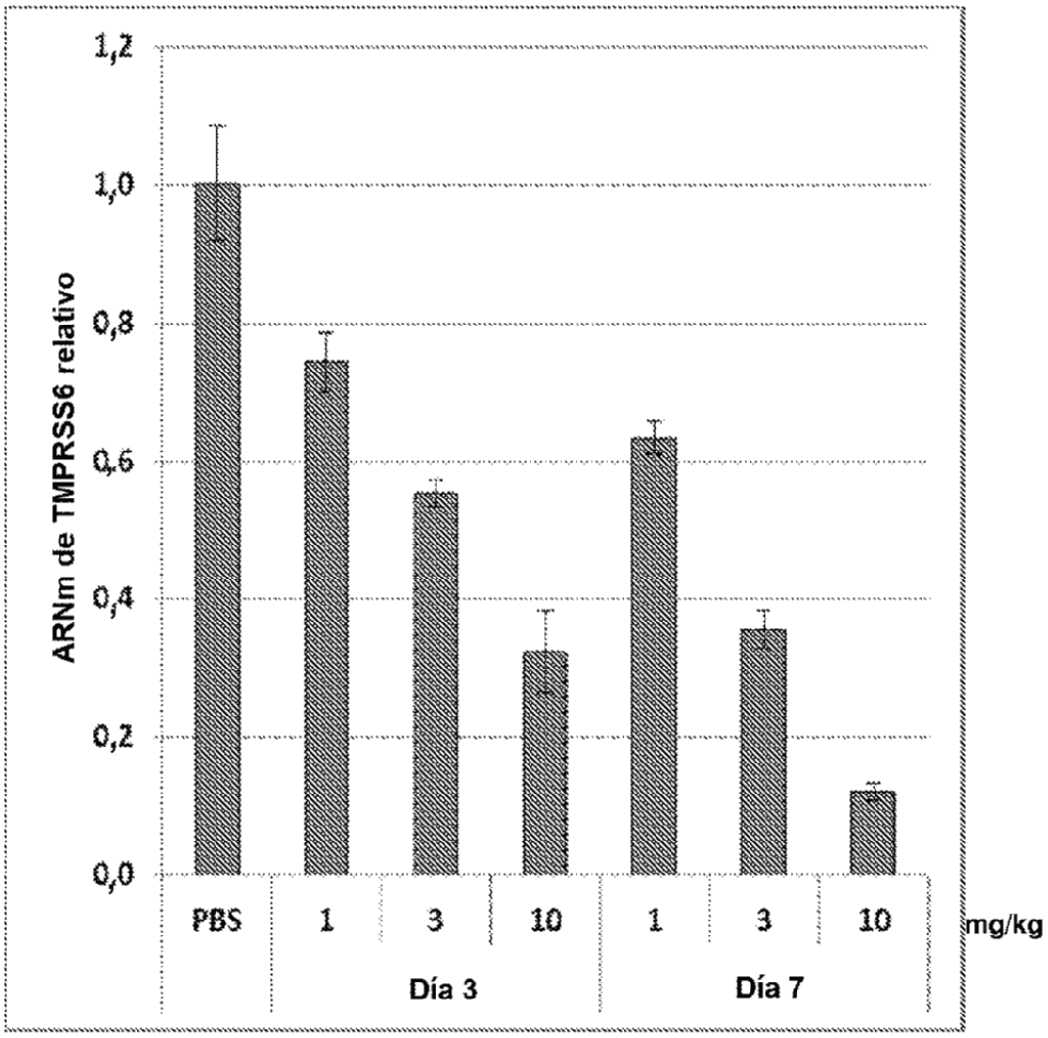

ARNm de TMPRSS6
ARNm de TMPRSS6 relativo
1,2
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
PBS
1
3
10
1
3
10
mg/kg
Día 3
Día 7

Figura 1

COMPOSICIONES DE ARNi DE TMPRSS6 Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS

Solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad a la solicitud provisional de EE.UU. n.º 61/826,178, presentada el 22 de mayo de 2013 y la solicitud de patente provisional de EE.UU. n.º 61/912,988, presentada el 6 de diciembre de 2013. La presente solicitud está relacionada con la solicitud provisional de EE.UU. n.º 61/561,710, presentada el 18 de noviembre de 2011, y PCT/US2012/065601, presentada el 16 de noviembre de 2012. Los contenidos enteros de cada una de las solicitudes anteriores se incorporan por este documento en el presente documento por referencia.

Listado de secuencias

La presente solicitud contiene un listado de secuencias que se ha enviado electrónicamente en formato ASCII y se incorpora por este documento por referencia en su totalidad. Dicha copia de ASCII, creada el 21 de mayo de 2014, se llama 121301-00720_SL.txt y tiene 449,620 bytes de tamaño.

Antecedentes de la invención

El gen TMPRSS6 (proteasa transmembranaria, serina 6) codifica TMPRSS6, también conocida como matriptasa-2, una serina proteasa de tipo II. Se expresa principalmente en el hígado, aunque altos niveles de ARNm de TMPRSS6 también se encuentran en el riñón, con menores niveles en el útero y cantidades mucho más pequeñas detectadas en muchos otros tejidos (Ramsay et al., *Haematologica* (2009), 94(6), 840-849). TMPRSS6 desempeña una función en la homeostasis del hierro uniendo y degradando proteolíticamente el activador

de hepcidina y el co-receptor de BMP HJV (hemojuvelina), que produce la regulación por disminución de los niveles de hepcidina.

TMPRSS6 consiste en una cola intracitoplásmica del extremo N corta, un dominio transmembranario de tipo II, una región de tallo compuesta de dos dominios CUB extracelulares (factor del complemento Cls/Clr, factor de crecimiento embrionario de erizo y BMP (proteína morfogenética ósea)), tres dominios LDLR (clase A del receptor de lipoproteína de baja densidad) y un dominio de serina proteasa similar a tripsina del extremo C. También hay sitios consenso para la N-glucosilación en el dominio extracelular, y un posible sitio de fosforilación en la región de la cola intracitoplásmica.

Numerosos trastornos pueden asociarse a sobrecarga de hierro, una afección caracterizada por elevados niveles de hierro. La sobrecarga de hierro puede producir exceso de deposición de hierro en diversos tejidos y puede conducir a daño tisular y de órgano. Por consiguiente, actualmente se necesitan métodos para el eficaz tratamiento de trastornos asociados a la sobrecarga de hierro.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona composiciones que comprenden agentes de ARNi, por ejemplo, agentes de ARNi bicatenario, dirigidos a TMPRSS6. La presente invención también proporciona métodos que usan las composiciones de la invención para inhibir la expresión de TMPRSS6 y para tratar trastornos asociados a TMPRSS6, por ejemplo, trastornos asociados a la sobrecarga de hierro, tales como talasemia, por ejemplo, β-talasemia o hemocromatosis.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona agentes de ARNi, por ejemplo, agentes de ARNi

bicatenario, capaces de inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en la que el agente de ARNi bicatenario comprende una hebra codificante y una hebra no codificante que forman una región bicatenaria, en la que la hebra codificante comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que se diferencian en no más de 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de SEC ID Nº: 1, SEC ID Nº: 2, o SEC ID Nº: 3, SEC ID Nº: 4, o SEC ID Nº: 5, y la hebra no codificante comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que se diferencian en no más de 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de SEC ID Nº: 6, SEC ID Nº: 7, o SEC ID Nº: 8, SEC ID Nº: 9 o SEC ID Nº: 10,

en los que sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra codificante y sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra no codificante son nucleótidos modificados, y

en los que la hebra codificante está conjugada con un ligando unido al extremo 3’.

En una realización, todos los nucleótidos de dicha hebra codificante y todos los nucleótidos de dicha hebra no codificante son nucleótidos modificados.

En una realización, la hebra codificante y la hebra no codificante comprenden una región de complementariedad que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que se diferencian en no más de 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias antisentido enumeradas en una cualquiera de las Tablas 1, 2, 4, 5, 8, 10 y 12.

En una realización, al menos uno de los nucleótidos modificados está seleccionado del grupo que consiste en un nucleótido de desoxi-timina (dT) del extremo 3’, un nucleótido modificado con 2'-O-metilo, un nucleótido modificado con 2'-flúor, nucleótido modificado con 2'-

desoxi, un nucleótido bloqueado, un nucleótido abásico, un nucleótido modificado con 2'-amino, un nucleótido modificado con 2'-alquilo, un nucleótido de morfolino, un fosforamidato, un nucleótido que comprende base no natural, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, un nucleótido que comprende un fosfato en 5′ o mimético de fosfato en 5′ (véase, por ejemplo, la publicación PCT n.º WO 2011/005860), y un nucleótido terminal asociado a un derivado de colesterilo o un grupo bisdecilamida del ácido dodecanoico.

En una realización, al menos una hebra comprende nucleótidos protuberantes en 3′ de al menos 1 nucleótido. En otra realización, al menos una hebra comprende nucleótidos protuberantes en 3′ de al menos 2 nucleótidos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona agentes de ARNi, por ejemplo, agentes de ARNi bicatenario, capaces de inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en los que el agente de ARNi bicatenario comprende una hebra codificante complementaria a una hebra no codificante, en los que la hebra no codificante comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica TMPRSS6, en los que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en los que el agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: 5' n_p -N_a -$(XXX)_i$-N_b -YYY-N_b -$(ZZZ)_j$ -N_a - n_q 3'

antisentido: 3' n_p′-N_a′-$(X'X'X')_k$-N_b′-Y′Y′Y′-N_b′-$(Z'Z'Z')_l$-N_a′- n_q′ 5' (III)

en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1;

p, p′, q y q′ son cada uno independientemente 0-6;

cada N_a y N_a′ representa independientemente una

secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos;

cada n_p, n_p', n_q y n_q', cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

XXX, YYY, ZZZ, X′X′X′, Y′Y′Y′ y Z′Z′Z′ representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos;

modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la modificación en Y′; y

en los que la hebra codificante está conjugada con al menos un ligando.

En una realización, i es 0; j es 0; i es 1; j es 1; tanto i como j son 0; o tanto i como j son 1. En otra realización, k es 0; l es 0; k es 1; l es 1; tanto k como l son 0; o tanto k como l son 1.

En una realización, XXX es complementario a X′X′X′, YYY es complementario a Y′Y′Y′ y ZZZ es complementario a Z′Z′Z′.

En una realización, el motivo YYY se produce en o cerca del sitio de escisión de la hebra codificante.

En una realización, el motivo Y′Y′Y′ se produce en las posiciones 11, 12 y 13 de la hebra no codificante desde el extremo 5'.

En una realización, Y′ es 2′-O-metilo.

En una realización, la fórmula (III) se representa por la fórmula (IIIa):

sentido: 5' n_p -N_a -YYY -N_a - n_q 3'

antisentido: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- Y'Y'Y'- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIIa).

En otra realización, la fórmula (III) se representa por la fórmula (IIIb):

sentido: 5' n_p -N_a -YYY -N_b -ZZZ -N_a - n_q 3'

antisentido: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- Y'Y'Y'-$N_{b'}$-Z'Z'Z'- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIIb)

en la que cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-5 nucleótidos modificados.

En otra realización más, la fórmula (III) se representa por la fórmula (IIIc):

sentido: 5' n_p -N_a –XXX -N_b -YYY -N_a - n_q 3'

antisentido: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- X'X'X'-$N_{b'}$- Y'Y'Y'- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIIc)

en la que cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-5 nucleótidos modificados.

En una realización, la fórmula (III) se representa por la fórmula (IIId):

sentido: 5' n_p -N_a –XXX- N_b -YYY -N_b -ZZZ -N_a - n_q 3'

antisentido: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- X'X'X'- $N_{b'}$-Y'Y'Y'-$N_{b'}$-Z'Z'Z'- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIId)

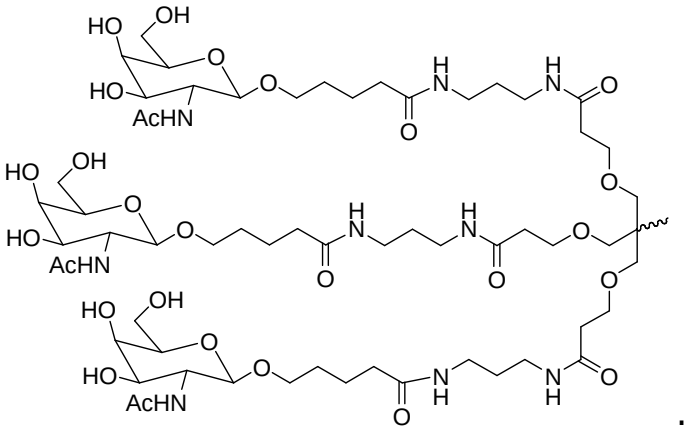
en la que cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-5 nucleótidos modificados y cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-10 nucleótidos modificados.

En una realización, la región bicatenaria tiene 15-30 pares de nucleótidos de longitud. En otra realización, la

región bicatenaria tiene 17-23 pares de nucleótidos de longitud. En otra realización más, la región bicatenaria tiene 17-25 pares de nucleótidos de longitud. En una realización, la región bicatenaria tiene 23-27 pares de nucleótidos de longitud. En otra realización, la región bicatenaria tiene 19-21 pares de nucleótidos de longitud. En otra realización, la región bicatenaria tiene 21-23 pares de nucleótidos de longitud. En una realización, cada hebra tiene 15-30 nucleótidos. En otra realización, cada hebra tiene 19-30 nucleótidos.

En una realización, las modificaciones en los nucleótidos están seleccionadas del grupo que consiste en LNA, HNA, CeNA, 2'-metoxietilo, 2'-O-alquilo, 2'-O-alilo, 2'-C-alilo, 2'-flúor, 2'-desoxi, 2'-hidroxilo y combinaciones de los mismos. En otra realización, las modificaciones en los nucleótidos son modificaciones 2'-O-metilo o 2'-flúor.

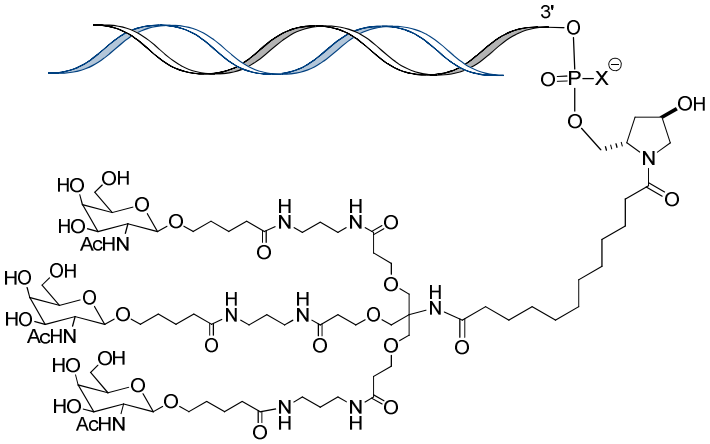
En una realización, el ligando es uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente. En otra realización, el ligando es



.

En una realización, el ligando está unido al extremo 3' de la hebra codificante.

En una realización, el agente de ARNi está conjugado con el ligando como se muestra en el siguiente esquema



en el que X es O o S. En una realización específica, X es O.

En una realización, el agente comprende además al menos un enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato.

En una realización, el enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo 3’ de una hebra. En una realización, la hebra es la hebra no codificante. En otra realización, la hebra es la hebra codificante.

En una realización, el enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo 5’ de una hebra. En una realización, la hebra es la hebra no codificante. En otra realización, la hebra es la hebra codificante.

En una realización, el enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato está en tanto el extremo 5’ como el extremo 3’ de una hebra. En una realización, la hebra es la hebra no codificante.

En una realización, el agente de ARNi comprende 6-8 enlaces internucleotídicos de fosforotioato.

En una realización, la hebra no codificante comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el

extremo 5′ y dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 3′, y la hebra codificante comprende al menos dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en cualquiera del extremo 5′ o el extremo 3′.

En una realización, el par de bases en la posición 1 del extremo 5′ de la hebra no codificante del dúplex es un par de bases AU.

En una realización, los nucleótidos Y contienen una modificación de 2′-flúor.

En una realización, los nucleótidos Y′ contienen una modificación de 2′-O-metilo.

En una realización, p′>0. En otra realización, p′=2.

En una realización, q′=0, p=0, q=0 y p′ nucleótidos protuberantes son complementarios al ARNm diana. En otra realización, q′=0, p=0, q=0 y p′ nucleótidos protuberantes son no complementarios al ARNm diana.

En una realización, la hebra codificante tiene un total de 21 nucleótidos y la hebra no codificante tiene un total de 23 nucleótidos.

En una realización, al menos un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante un enlace fosforotioato.

En una realización, todos los n_p' están ligados a nucleótidos vecinos mediante enlaces fosforotioato.

En una realización, el agente de ARNi está seleccionado del grupo de agentes de ARNi enumerados en cualquiera de las Tablas 1, 2, 4, 5, 8, 10 y 12.

En una realización, el agente de ARNi es AD-59743. En otra realización, el agente de ARNi es AD-60940.

En un aspecto, la presente invención proporciona agentes de ARNi bicatenario para inhibir la expresión de TMPRSS6 en una célula,

en los que el agente de ARNi bicatenario comprende una

hebra codificante y una hebra no codificante que forman una región bicatenaria,

en los que la hebra codificante comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que se diferencian en no más de 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de SEC ID Nº: 1, SEC ID Nº: 2, o SEC ID Nº: 3, SEC ID Nº: 4 o SEC ID Nº: 5, y la hebra no codificante comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que se diferencian en no más de 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de SEC ID Nº: 6, SEC ID Nº: 7, o SEC ID Nº: 8, SEC ID Nº: 9 o SEC ID Nº: 10,

en los que sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra codificante comprenden una modificación seleccionada del grupo que consiste en una modificación de 2'-O-metilo y una modificación de 2'-flúor,

en los que la hebra codificante comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5',

en los que sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra no codificante comprenden una modificación seleccionada del grupo que consiste en una modificación de 2'-O-metilo y una modificación de 2'-flúor,

en los que la hebra no codificante comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5' y dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 3', y

en los que la hebra codificante está conjugada con uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector bivalente o trivalente ramificado en el extremo 3'.

En una realización, todos los nucleótidos de la hebra codificante y todos los nucleótidos de la hebra no codificante comprenden una modificación.

En otro aspecto, la presente invención proporciona

agentes de ARNi, por ejemplo, agentes de ARNi bicatenario, que pueden inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en los que el agente de ARNi bicatenario comprende una hebra codificante complementaria a una hebra no codificante, en los que la hebra no codificante comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica TMPRSS6, en los que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en los que el agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: 5' n_p -N_a -$(XXX)_i$-N_b -YYY -N_b -$(ZZZ)_j$ -N_a -n_q 3'

antisentido: 3' n_p'-N_a'-$(X'X'X')_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-$(Z'Z'Z')_l$-N_a'- n_q' 5' (III)

en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1;

p, p', q y q' son cada uno independientemente 0-6;

cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos;

cada n_p, n_p', n_q y n_q', cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos,

y en los que las modificaciones son modificaciones 2'-O-metilo o 2'-flúor;

modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la modificación en Y'; y

en los que la hebra codificante está conjugada con al menos un ligando.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona agentes de ARNi, por ejemplo, agentes de ARNi bicatenario, que pueden inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en los que el agente de ARNi bicatenario comprende una hebra codificante complementaria a una hebra no codificante, en los que la hebra no codificante comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica TMPRSS6, en los que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en los que el agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: 5' n_p -N_a -$(XXX)_i$-N_b -YYY -N_b -$(ZZZ)_j$ -N_a - n_q 3'

antisentido: 3' n_p'-N_a'-$(X'X'X')_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-$(Z'Z'Z')_l$-N_a'- n_q' 5' (III)

en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1;

cada n_p, n_q y n_q', cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

p, q y q' son cada uno independientemente 0-6;

n_p' >0 y al menos un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante un enlace fosforotioato;

cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25

nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones 2'-O-metilo o 2'-flúor;

modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la modificación en Y'; y

en los que la hebra codificante está conjugada con al menos un ligando.

En otro aspecto, la presente invención proporciona agentes de ARNi, por ejemplo, agentes de ARNi bicatenario, que pueden inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en los que el agente de ARNi bicatenario comprende una hebra codificante complementaria a una hebra no codificante, en los que la hebra no codificante comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica TMPRSS6, en los que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en los que el agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: 5' n_p -N_a -$(XXX)_i$-N_b -YYY -N_b -$(ZZZ)_j$ -N_a - n_q 3'

antisentido: 3' n_p'-N_a'-$(X'X'X')_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-$(Z'Z'Z')_l$-N_a'- n_q' 5' (III)

en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1;

cada n_p, n_q y n_q', cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

p, q y q' son cada uno independientemente 0-6;

n_p' >0 y al menos un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante un enlace fosforotioato;

cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor;

modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la modificación en Y'; y

en los que la hebra codificante está conjugada con al menos un ligando, en la que el ligando es uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona agentes de ARNi, por ejemplo, agentes de ARNi bicatenario que pueden inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2)

en una célula, en los que el agente de ARNi bicatenario comprende una hebra codificante complementaria a una hebra no codificante, en los que la hebra no codificante comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica TMPRSS6, en los que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en los que el agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: 5' n_p -N_a -$(XXX)_i$-N_b -YYY -N_b -$(ZZZ)_j$ -N_a - n_q 3'

antisentido: 3' n_p'-N_a'-$(X'X'X')_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-$(Z'Z'Z')_l$-N_a'- n_q' 5' (III)

en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1;

cada n_p, n_q y n_q', cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

p, q y q' son cada uno independientemente 0-6;

n_p' >0 y al menos un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante un enlace fosforotioato;

cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos,

y en los que las modificaciones son modificaciones de 2′-O-metilo o 2′-flúor;

modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b′ se diferencian de la modificación en Y′;

en los que la hebra codificante comprende al menos un enlace fosforotioato; y

en los que la hebra codificante está conjugada con al menos un ligando, en la que el ligando es uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona agentes de ARNi, por ejemplo, agentes de ARNi bicatenario, que pueden inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en los que el agente de ARNi bicatenario comprende una hebra codificante complementaria a una hebra no codificante, en los que la hebra no codificante comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica TMPRSS6, en los que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en los que el agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: 5' n_p -N_a -YYY - N_a - n_q 3'

antisentido: 3' n_p′-N_a′- Y′Y′Y′- N_a′- n_q′ 5' (IIIa)

en la que:

cada n_p, n_q y n_q′, cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

p, q y q′ son cada uno independientemente 0-6;

n_p′ >0 y al menos un n_p′ está ligado a un nucleótido vecino mediante un enlace fosforotioato;

cada N_a y N_a′ representa independientemente una

secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

YYY e Y′Y′Y′ representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones de 2′-O-metilo o 2′-flúor;

en los que la hebra codificante comprende al menos un enlace fosforotioato; y

en los que la hebra codificante está conjugada con al menos un ligando, en la que el ligando es uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.

En una realización, la presente invención proporciona agente de ARNi seleccionado del grupo de agentes de ARNi enumerados en una cualquiera de las Tablas 1, 2, 4, 5, 8, 19 y 12.

En un aspecto, la presente invención proporciona composiciones que comprenden un agente de polinucleótido antisentido modificado, en el que el agente es capaz de inhibir la expresión de TMPRSS6 en una célula, y comprende una secuencia complementaria a una secuencia sentido seleccionada del grupo de las secuencias enumeradas en una cualquiera de las Tablas 1, 2, 4, 5, 8, 10 y 12, en el que el polinucleótido tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud.

La presente invención también proporciona células, vectores, células huésped y composiciones farmacéuticas que comprenden, por ejemplo, los agentes de ARNi bicatenario de la invención.

En algunas realizaciones, el agente de ARNi se

administra usando una composición farmacéutica.

En realizaciones preferidas, el agente de ARNi se administra en una disolución. En algunas de tales realizaciones, el ARNip se administra en una disolución no tamponada. En una realización, el ARNip se administra en agua. En otras realizaciones, el ARNip se administra con una disolución de tampón, tal como un tampón acetato, un tampón citrato, un tampón prolamina, un tampón carbonato, o un tampón fosfato o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la disolución de tampón es solución salina tamponada con fosfato (PBS).

En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden además una formulación de lípido. En una realización, la formulación de lípido comprende un LNP, o XTC. En otra realización, la formulación de lípido comprende un MC3.

En un aspecto, la presente invención proporciona métodos para inhibir la expresión de TMPRSS6 en una célula. Los métodos incluyen poner en contacto la célula con un agente de ARNi, por ejemplo, un agente de ARNi bicatenario, o un agente de polinucleótido antisentido modificado de la invención, o vector de la invención, o una composición farmacéutica de la invención; y mantener la célula producida en la etapa (a) durante un tiempo suficiente para obtener la degradación del transcrito de ARNm de un gen TMPRSS6, inhibiendo así la expresión del gen TMPRSS6 en la célula.

En una realización, la célula está dentro de un sujeto.

En una realización, el sujeto es un ser humano.

En una realización, la expresión de TMPRSS6 se inhibe al menos aproximadamente el 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %,

55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o el 100 %.

En otra realización, la expresión del gen hepcidina aumenta al menos aproximadamente 1.5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, o aproximadamente 5 veces.

En otra realización más, la concentración de hepcidina en suero aumenta al menos aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 100 %, aproximadamente el 150 %, aproximadamente el 200 %, aproximadamente el 250 %, o aproximadamente el 300%.

En una realización, la concentración de hierro en suero disminuye al menos aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 98% o aproximadamente 100%.

En otra realización, un porcentaje de saturación de transferrina disminuye al menos aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 98% o aproximadamente el 100 %.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos de tratamiento de un sujeto que tiene un trastorno mediado por o asociado a la expresión de TMPRSS6. Los métodos incluyen administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de ARNi, por ejemplo, un agente de ARNi bicatenario, de la invención, o un agente

de polinucleótido antisentido modificado de la invención, o un vector de la invención, o una composición farmacéutica de la invención, tratándose así el sujeto.

En un aspecto, la presente invención proporciona métodos de tratamiento de un sujeto que tiene un trastorno asociado a TMPRSS6. Los métodos incluyen administrar subcutáneamente al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de ARNi bicatenario,

en los que el agente de ARNi bicatenario comprende una hebra codificante y una hebra no codificante que forman una región bicatenaria,

en los que la hebra codificante comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que se diferencian en no más de 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de SEC ID Nº: 1, SEC ID Nº: 2, o SEC ID Nº: 3, SEC ID Nº: 4, o SEC ID Nº: 5, y la hebra no codificante comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que se diferencian en no más de 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de SEC ID Nº: 6, SEC ID Nº: 7, o SEC ID Nº: 8, SEC ID Nº: 9, o SEC ID Nº: 10,

en los que sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra no codificante comprenden una modificación seleccionada del grupo que consiste en una modificación de 2’-O-metilo y una modificación de 2’-flúor,

en los que la hebra no codificante comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5’ y dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 3’,

en los que sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra codificante comprenden una modificación seleccionada del grupo que consiste en una modificación de 2’-O-metilo y una modificación de 2’-flúor,

en los que la hebra codificante comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5’ y,

en los que la hebra codificante está conjugada con uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector bivalente o trivalente ramificado en el extremo 3’, tratándose así el sujeto.

En una realización, todos los nucleótidos de la hebra codificante y todos los nucleótidos de la hebra no codificante comprenden una modificación.

En una realización, el sujeto es un ser humano.

En una realización, el sujeto tiene un trastorno asociado a sobrecarga de hierro, por ejemplo, hemocromatosis hereditaria, β-talasemia (por ejemplo, β-talasemia mayor y β-talasemia intermedia), porfiria eritropoyética, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer o ataxia de Friedreich.

En una realización, el agente de ARNi, por ejemplo, agente de ARNi bicatenario, se administra a una dosis de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 7 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 9 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 12 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 13 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 14 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg,

aproximadamente 15 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 16 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg o aproximadamente 18 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. En realizaciones particulares, el agente de ARNi bicatenario se administra a una dosis de aproximadamente 0.1 mg/kg, aproximadamente 1.0 mg/kg, o aproximadamente 3.0 mg/kg.

En una realización, el agente de ARNi, por ejemplo, el agente de ARNi bicatenario, se administra subcutáneamente o intravenosamente.

En una realización, el agente de ARNi se administra en dos o más dosis. En una realización específica, el agente de ARNi se administra a intervalos seleccionados del grupo que consiste en una vez cada aproximadamente 12 horas, una vez cada aproximadamente 24 horas, una vez cada aproximadamente 48 horas, una vez cada aproximadamente 72 horas y una vez cada aproximadamente 96 horas, una vez aproximadamente cada 7 días, o una vez aproximadamente cada 14 días. En realizaciones particulares, el agente de ARNi se administra una vez a la semana durante hasta 2 semanas, hasta 3 semanas, hasta 4 semanas, hasta 5 semanas, o más.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona métodos de tratamiento de un trastorno asociado a sobrecarga de hierro en un sujeto. Los métodos incluyen administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de ARNi, por ejemplo, un agente de ARNi bicatenario, o el vector de la invención, tratándose así el sujeto.

En una realización, el trastorno asociado a la sobrecarga de hierro es hemocromatosis. En otra realización, el trastorno asociado a la sobrecarga de hierro es una talasemia, por ejemplo, β-talasemia (por ejemplo, β-talasemia mayor y β-talasemia intermedia), o

porfiria eritropoyética. En otra realización más, el trastorno asociado a la sobrecarga de hierro es una enfermedad neurológica, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer o ataxia de Friedreich.

En una realización, el sujeto es un primate o roedor. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

En una realización, el agente de ARNi, por ejemplo, el agente de ARNi bicatenario, se administra a una dosis de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 0.5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, o aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg.

En una realización, el agente de ARNi, por ejemplo, el agente de ARNi bicatenario, se administra subcutáneamente o intravenosamente.

En una realización, el agente de ARNi se administra en dos o más dosis. En una realización específica, el agente de ARNi se administra a intervalos seleccionados del grupo que consiste en una vez cada aproximadamente 12 horas, una vez cada aproximadamente 24 horas, una vez cada aproximadamente 48 horas, una vez cada aproximadamente 72 horas una vez cada aproximadamente 96 horas, una vez aproximadamente cada 7 días, o una vez aproximadamente cada 14 días.

En una realización, la administración produce una disminución en los niveles de hierro, nivel de ferritina y/o nivel de saturación de transferrina en el sujeto.

En una realización, los métodos comprenden además

determinar el nivel de hierro en el sujeto.

En una realización, los métodos de la invención que incluyen administrar un agente de ARNi de la invención (o composición farmacéutica de la invención) a un sujeto se ponen en práctica en combinación con la administración de productos farmacéuticos adicionales y/u otros métodos terapéuticos. En una realización, los métodos de la invención comprenden además administrar un quelante de hierro, por ejemplo, deferiprona, deferoxamina y deferasirox, a un sujeto.

La presente invención se ilustra adicionalmente por la siguiente descripción detallada y dibujos.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una gráfica que muestra los niveles relativos de ARNm de TMPRSS6 en el hígado de ratones no mutantes tras la administración de una dosis única de 1 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg del agente de ARNi AD-59743.

La Figura 2 es una gráfica que muestra los niveles relativos de ARNm de hepcidina en el hígado de ratones no mutantes tras la administración de una dosis única de 1 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg del agente de ARNi AD-59743.

Las Figuras 3A-3E muestran los niveles de ARNm hepático de TMPRSS6 (Figura 3A), ARNm hepático de hepcidina (Figura 3B), hepcidina en suero (Figura 3C), hierro en suero total (Figura 3D) y porcentaje de saturación de transferrina (Figura 3E) en ratones C57BL/6 en diversos momentos de tiempo tras una única inyección subcutánea de AD-60940 a una dosis de 0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg o 3.0 mg/kg, o PBS solo (control). Cada punto de datos representa el valor medio de tres ratones. La desviación estándar de la media se representa por barras de error. La Figura 3F demuestra la concentración relativa de ARNm hepático de TMPRSS6 en

función de la dosis de AD-60940 11 días tras la administración. Cada punto de datos representa la máxima supresión de concentración de ARNm de TMPRSS6 observada a cada nivel de dosis. Los datos se ajustaron a la ecuación de Hill.

La Figura 4A es un esquema que representa la pauta de administración de una dosis por semana durante tres semanas, seguido del sacrificio de los ratones en el día 21. La Figura 4B es una gráfica que muestra los niveles de ARNm hepático de TMPRSS6, ARNm hepático de hepcidina y porcentaje de saturación de transferrina en ratones C57BL/6 administrados con una inyección subcutánea de AD-60940 a una dosis de 0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg o PBS (control) según la pauta mostrada en la Figura 4A. Cada barra representa el valor medio de tres ratones. La desviación estándar de la media se representa por barras de error. La Figura 4C demuestra la concentración relativa de ARNm hepático de TMPRSS6 en función de la dosis de AD-60940. Los datos se ajustaron a la ecuación de Hill.

Las Figuras 5A-5D son gráficos que muestran las relaciones entre la concentración de hepcidina en suero y los niveles relativos de ARNm de TMPRSS6 (Figura 5A), entre el porcentaje de saturación de transferrina y los niveles relativos de ARNm de TMPRSS6 (Figura 5B), entre la concentración de hepcidina en suero y los niveles relativos de hepcidina de ARNm (Figura 5C) y entre el porcentaje de saturación de transferrina y la concentración de hepcidina en suero (Figura 5D).

La Figura 6 es una gráfica que muestra los niveles relativos de ARNm de TMPRSS6 en el hígado de ratones C57BL/6 tras la administración de una única dosis subcutánea de 3 mg/kg del agente de ARNi indicado o PBS

(control). Las barras representan la media de tres ratones y las barras de error representan la desviación estándar de la media.

La Figura 7 es una gráfica que muestra los niveles relativos de ARNm de TMPRSS6 en el hígado de ratones C57BL/6 tras una dosis subcutánea de 0.3 mg/kg o 1.0 mg/kg del agente de ARNi indicado, o PBS (control), una vez a la semana durante tres semanas. Las barras representan la media de tres ratones y las barras de error representan la desviación estándar de la media.

La Figura 8 muestra la secuencia de nucleótidos de TMPRSS6 de *Homo sapiens* (SEC ID Nº: 1).

La Figura 9 muestra la secuencia de nucleótidos de TMPRSS6 de *Mus musculus* (SEC ID Nº: 2).

La Figura 10 muestra la secuencia de nucleótidos de TMPRSS6 de *Rattus norvegicus* (SEC ID Nº: 3).

La Figura 11 muestra la secuencia de nucleótidos de TMPRSS6 de *Macaca mulatta* (SEC ID Nº: 4).

La Figura 12 muestra la secuencia de nucleótidos de TMPRSS6 de *Macaca mulatta* (SEC ID Nº: 5).

La Figura 13 muestra el complemento inverso de SEC ID Nº: 1 (SEC ID Nº: 6).

La Figura 14 muestra el complemento inverso de SEC ID Nº: 2 (SEC ID Nº: 7).

La Figura 15 muestra el complemento inverso de SEC ID Nº: 3 (SEC ID Nº: 8).

La Figura 16 muestra el complemento inverso de SEC ID Nº: 4 (SEC ID Nº: 9).

La Figura 17 muestra el complemento inverso de SEC ID Nº: 5 (SEC ID Nº: 10).

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona composiciones que

comprenden agentes de ARNi, por ejemplo, agentes de ARNi bicatenario, que se dirigen a TMPRSS6. La presente invención también proporciona métodos que usan las composiciones de la invención para inhibir la expresión de TMPRSS6 y para tratar trastornos asociados a TMPRSS6, por ejemplo, β-talasemia o hemocromatosis.

La TMPRSS6 desempeña una función importante en la homeostasis del hierro como un inhibidor de la expresión del gen HAMP. El gen HAMP codifica la hormona del hígado hepcidina, que es un regulador central de la homeostasis del hierro. La hepcidina se une a la proteína exportadora de hierro ferroportina (FPN1), que está localizada principalmente sobre enterocitos absorbentes, hepatocitos y macrófagos. La unión de hepcidina al dominio extracelular de ferroportina conduce a la internalización y degradación de ferroportina, disminuyendo así la absorción de hierro dietético del intestino, y la liberación de hierro de macrófagos y hepatocitos. La expresión del gen HAMP puede estimularse en respuesta a hierro mediante la cascada de transducción de señales dependiente de la proteína morfogenética ósea (BMP)/hijos de madres contra decapentapléjico (SMAD) mediada por el co-receptor de BMP hemojuvelina (HJV). La función clave de TMPRSS6 en la regulación de HAMP es en la inhibición de la regulación por incremento de HAMP mediada por BMP. TMPRSS6 inhibe la regulación por incremento de HAMP mediada por BMP, escindiendo el co-receptor de BMP HJV, que es esencial para la regulación por incremento de HAMP mediada por BMP; previniéndose así la señalización de BMP, translocalización de SMAD al núcleo y activación transcripcional de HAMP.

Varios estudios humanos y de ratón han confirmado la función de TMPRSS6 en la regulación de HAMP y homeostasis

del hierro (Du *et al. Science* 2008, Vol. 320, ppl088-1092; Folgueras *et al. Blood* 2008, Vol. 112, pp2539-45). Los estudios han mostrado que la pérdida de mutaciones de función en TMPRSS6 puede conducir a la regulación por incremento de la expresión de hepcidina, causando una anemia por deficiencia de hierro heredada llamada anemia por deficiencia de hierro resistente al hierro (IRIDA) (Finberg. Seminars in *Hematology* 2009, Vol. 46, pp378-86), que se caracteriza por elevados niveles de hepcidina, anemia microcítica hipocrómica, volumen corpuscular medio (MCV) bajo, saturación de transferrina baja, mala absorción de hierro oral, y respuesta incompleta a hierro parenteral. Sin embargo, se ha mostrado que la pérdida de mutaciones de función en reguladores positivos de HAMP (por ejemplo, BMP1, BMP4 y HFE) regula por disminución la expresión de hepcidina y produce trastornos de sobrecarga de hierro (Milet *et al. Am J Hum Gen* 2007, Vol. 81, pp799-807; Finberg *et al. Blood* 2011, Vol. 117, pp4590-9). En los trastornos primarios de sobrecarga de hierro, llamados conjuntamente hemocromatosis hereditaria (HH), en anemias caracterizadas por hematopoyesis ineficaz masiva y en sobrecarga de hierro (hemocromatosis secundaria), tal como β-talasemia intermedia (TI), los niveles de hepcidina son bajos a pesar de las elevadas concentraciones de hierro en suero y reservas de hierro. Un modelo de ratón de β-talasemia intermedia ha demostrado que la perdida de expresión de TMPRSS6 conduce a niveles elevados de hepcidina (Finberg 2010 Oral Presentation: “TMPRSS6, an inhibitor of Hepatic BMP/Smad Signaling, is required for Hepcidin Suppression and Iron Loading in a Mouse Model of β-Thalassemia.” American Society of Hematology Annual

Meeting 2010, Resumen n.º: 164).

La presente invención describe agentes de ARNi, composiciones y métodos de modulación de la expresión de un gen TMPRSS6. En ciertas realizaciones, la expresión de TMPRSS6 se reduce o inhibe usando un agente de ARNi específico de TMPRSS6, conduciendo así a aumentar la expresión de HAMP, y niveles de hierro en suero reducidos. Así, la inhibición de la expresión del gen TMPRSS6 o actividad usando las composiciones de ARNi características en la invención puede ser un enfoque útil para terapias que pretenden reducir los niveles de hierro en un sujeto. Tal inhibición puede ser útil para tratar trastornos asociados a sobrecarga de hierro, tales como hemocromatosis o talasemia, por ejemplo, β-talasemia (por ejemplo, β-talasemia mayor y β-talasemia intermedia).

I. Definiciones

Con el fin de que la presente invención pueda entenderse más fácilmente, ciertos términos se definen primero. Además, debe observarse que siempre que se cite un valor o intervalo de valores de un parámetro, se pretende que valores e intervalos intermedios a los valores citados también sean parte de la presente invención.

El artículos “un” y “una” se usan en el presente documento para referirse a uno o a más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento, por ejemplo, una pluralidad de elementos.

El término “que incluye” se usa en el presente documento para significar, y se usa indistintamente con, la expresión “que incluye, pero no se limita a”.

El término “o” se usa en el presente para significar, y se usa indistintamente con, el término “y/o”, a menos que

el contexto indique claramente de otro modo.

Como se usa en el presente documento, “TMPRSS6” se refiere al gen o proteína serina proteasa de la membrana plasmática de tipo II (TTSP). TMPRSS6 también se conoce como matriptasa-2, IRIDA (anemia por deficiencia de hierro resistente al hierro), proteasa serina 6 transmembranaria, proteasa serina 6 transmembranaria de tipo II y serina proteinasa matriptasa-2 del mosaico unido a membrana. TMPRSS6 es una proteína transmembranaria serina proteasa de tipo II de aproximadamente 899 aminoácidos de longitud. TMPRSS6 contiene múltiples dominios, por ejemplo, un dominio endo corto, un dominio transmembranario, una proteína de esperma de erizo marino/dominio de enteropeptidasa/dominio de agrina (SEA), dos dominios del factor del complemento/factor de crecimiento embrionario de erizo/BMP (CUB), tres dominios de clase a de LDL-R (LDLa) y un dominio de serina proteasa similar a tripsina con la tríada His-Asp-Ser (HDS) conservada. El término “TMPRSS6” incluye TMPRSS6 humana, cuya secuencia de aminoácidos y de nucleótidos puede encontrarse en, por ejemplo, Nº de acceso de GenBank GI:56682967; TMPRSS6 de ratón, cuya secuencia de aminoácidos y de nucleótidos puede encontrarse en, por ejemplo, Nº de acceso de GenBank GI:125656151; TMPRSS6 de rata, cuya secuencia de aminoácidos y de nucleótidos puede encontrarse en, por ejemplo, Nº de acceso de GenBank GI:194474097; TMPRSS6 de rhesus, cuya secuencia de aminoácidos y de nucleótidos puede encontrarse en, por ejemplo, Nº de acceso de GenBank XM_001085203.2 (GI:297260989) y XM_001085319.1 (GI:109094061). Ejemplos adicionales de secuencias de ARNm de AGT están fácilmente disponibles usando bases de datos públicamente disponibles, por ejemplo, GenBank, UniProt, OMIM y la página web del

proyecto del genoma de *Macaca*.

El término “TMPRSS6”, como se usa en el presente documento, también se refiere a variaciones de la secuencia de ADN que existen de forma natural del gen TMPRSS6, tales como un polimorfismo de un único nucleótido (SNP) en el gen TMPRSS6. SNP a modo de ejemplo pueden encontrarse en la base de datos dbSNP disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP.

Como se usa en el presente documento, “secuencia diana” se refiere a una porción contigua de la secuencia de nucleótidos de una molécula de ARNm formada durante la transcripción de un gen TMPRSS6, que incluye ARNm que es un producto del procesamiento de ARN de un producto de transcripción primario.

Como se usa en el presente documento, el término “hebra que comprende una secuencia” se refiere a un oligonucleótido que comprende una cadena de nucleótidos que se describe por la secuencia citada usando la nomenclatura de nucleótidos estándar.

“G”, “C”, “A” y “U” representan cada uno generalmente un nucleótido que contiene guanina, citosina, adenina y uracilo como base, respectivamente. “T” y “dT” se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a un desoxirribonucleótido en el que la nucleobase es timina, por ejemplo, desoxirribotimina, 2’-desoxitimidina o timidina. Sin embargo, se entenderá que el término “ribonucleótido” o “nucleótido” o “desoxirribonucleótido” también pueden referirse a un nucleótido modificado, como se detalla adicionalmente más adelante, o un resto de sustitución sustituto. El experto sabe bien que la guanina, citosina, adenina y uracilo pueden sustituirse con otros restos sin alterar sustancialmente las propiedades de

apareamiento de bases de un oligonucleótido que comprende un nucleótido que lleva tal resto de sustitución. Por ejemplo, sin limitación, un nucleótido que comprende inosina como su base puede emparejar bases con nucleótidos que contienen adenina, citosina o uracilo. Por tanto, los nucleótidos que contienen uracilo, guanina o adenina pueden sustituirse en las secuencias de nucleótidos de la invención con un nucleótido que contiene, por ejemplo, inosina. Secuencias que comprenden tales restos de sustitución son realizaciones de la invención.

Los términos “ARNi”, “agente de ARNi”, “agente de ARNi”, “agente de interferencia de ARN”, como se usan indistintamente en el presente documento, se refieren a un agente que contiene ARN como tal término se define en el presente documento, y que media en la escisión dirigida de un transcrito de ARN mediante una ruta del complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC). El ARNi dirige la degradación específica de secuencia del ARNm mediante un proceso conocido como interferencia por ARN (ARNi). El ARNi modula, por ejemplo, inhibe, la expresión de TMPRSS6 en una célula, por ejemplo, una célula dentro de un sujeto, tal como un sujeto mamífero.

En una realización, un agente de ARNi de la invención incluye un ARN monocatenario que interacciona con una secuencia de ARN diana, por ejemplo, una secuencia de ARNm diana de TMPRSS6, para dirigir la escisión del ARN diana. Sin desear ceñirse a teoría alguna, se cree que el ARN bicatenario largo introducido en células se rompe en ARNip por una endonucleasa de tipo III conocida como Dicer (Sharp *et al.* (2001) *Genes Dev*. 15:485). Dicer, una enzima similar a ribonucleasa-III, procesa el ARNbc en ARN interferentes pequeños de 19-23 pares de bases con nucleótidos

protuberantes de 3′ de dos bases característicos (Bernstein, *et al.*, (2001) *Nature* 409:363). Entonces, los ARNip se incorporan en un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) en el que una o más helicasas desenrollan el dúplex de ARNip, permitiendo que la hebra no codificante complementaria guíe el reconocimiento de diana (Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309). Tras la unión al ARNm diana apropiado, una o más endonucleasas dentro del RISC escinden la diana para inducir el silenciamiento (Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev*. 15:188). Así, en un aspecto, la invención se refiere a un ARN monocatenario (ARNip) generado dentro de una célula y que promueve la formación de un complejo RISC para efectuar el silenciamiento del gen diana, es decir, un gen TMPRSS6. Por consiguiente, el término "ARNip" también se usa en el presente documento para referirse a una ARNi como se ha descrito anteriormente.

En otra realización, el agente de ARNi puede ser un ARNip monocatenario que se introduce en una célula u organismo para inhibir un ARNm diana. Los agentes de ARNi monocatenarios se unen a la endonucleasa del RISC Argonaute 2, que entonces escinde el ARNm diana. Los ARNip monocatenarios tienen generalmente 15-30 nucleótidos y están químicamente modificados. El diseño y prueba de ARNip monocatenarios se describen en la patente de EE.UU. nº 8,101,348 y en Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150: 883-894, cuyos contenidos enteros de cada uno se incorporan por este documento en el presente documento por referencia. Cualquiera de las secuencias de nucleótidos antisentido descritas en el presente documento puede usarse como ARNip monocatenario como se describe en el presente documento o como químicamente modificado por los métodos descritos en

Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150;:883-894.

En otra realización más, la presente invención proporciona moléculas de oligonucleótido antisentido monocatenario que se dirigen a TMPRSS6. Una “molécula de oligonucleótido antisentido monocatenario” es complementaria a una secuencia dentro del ARNm diana (es decir, TMPRSS6). Las moléculas de oligonucleótido antisentido monocatenario pueden inhibir la traducción en un modo estequiométrico por apareamiento de bases con el ARNm y obstruir físicamente la maquinaria de traducción, véase Dias, N. *et al.*, (2002) *Mol Cancer Ther* 1:347-355. Alternativamente, las moléculas de oligonucleótido antisentido monocatenario inhiben un ARNm diana, hibridándose con la diana y escindiendo la diana mediante un evento de escisión con RNasaH. La molécula de oligonucleótido antisentido monocatenario puede tener aproximadamente 10 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud y tener una secuencia que es complementaria a una secuencia diana. Por ejemplo, la molécula de oligonucleótido antisentido monocatenario puede comprender una secuencia que tiene al menos aproximadamente 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más nucleótidos contiguos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos antisentido descritas en el presente documento, por ejemplo, las secuencias proporcionadas en una cualquiera de las Tablas 1, 2, 4, 5, 8, 10 y 12, o se unen a cualquiera de los sitios diana descritos en el presente documento. Las moléculas de oligonucleótido antisentido monocatenario pueden comprender ARN modificado, ADN, o una combinación de los mismos.

En otra realización, un “ARNi” para su uso en las composiciones, usos y métodos de la invención es un ARN

bicatenario y se denomina en el presente documento “el agente de ARNi bicatenario”, “molécula de ARN bicatenario (ARNbc)”, “agente de ARNbc” o “ARNbc”. El término “ARNbc” se refiere a un complejo de moléculas de ácidos ribonucleicos, que tiene una estructura de dúplex que comprende dos hebras de ácidos nucleicos antiparalelas y sustancialmente complementarias, que se denomina que tienen orientaciones “sentido” y “antisentido” con respecto a un ARN diana, es decir, un gen TMPRSS6. En algunas realizaciones de la invención, un ARN bicatenario (ARNbc) desencadena la degradación de un ARN diana, por ejemplo, un ARNm, mediante un mecanismo de silenciamiento de genes postranscripcional denominado en el presente documento interferencia por ARN o ARNi.

En general, la mayoría de los nucleótidos de cada hebra de una molécula de ARNbc son ribonucleótidos, pero como se describe en detalle en el presente documento, cada una o ambas de las hebras también puede incluir uno o más no ribonucleótidos, por ejemplo, un desoxirribonucleótido y/o un nucleótido modificado. Además, como se usa en esta memoria descriptiva, un “agente de ARNi” puede incluir ribonucleótidos con modificaciones químicas; un agente de ARNi puede incluir modificaciones sustanciales en múltiples nucleótidos. Tales modificaciones pueden incluir todos los tipos de modificaciones desveladas en el presente documento o conocidas en la técnica. Cualquiera de tales modificaciones, como se usa en una molécula tipo ARNip, está englobada por “agente de ARNi” para los fines de esta memoria descriptiva y reivindicaciones.

Las dos hebras que forman la estructura de dúplex pueden ser porciones diferentes de una molécula de ARN mayor, o pueden ser moléculas de ARN separadas. Si las dos

hebras son parte de una molécula mayor y, por tanto, están conectadas por una cadena de nucleótidos sin interrumpir entre el extremo 3′ de una hebra y el extremo 5′ de la otra hebra respectiva que forma la estructura de dúplex, la cadena de ARN de conexión se denomina un “bucle en horquilla”. Si las dos hebras están conectadas covalentemente por medios distintos de una cadena de nucleótidos sin interrumpir entre el extremo 3′ de una hebra y el extremo 5′ de la otra hebra respectiva que forma la estructura de dúplex, la estructura de conexión se denomina un “conector”. Las hebras de ARN pueden tener el mismo número o un número diferente de nucleótidos. El máximo número de pares de bases es el número de nucleótidos en la hebra más corta del ARNbc menos cualquier nucleótido protuberante que esté presente en el dúplex. Además de la estructura de dúplex, un agente de ARNi puede comprender uno o más nucleótidos protuberantes.

En una realización, un agente de ARNi de la invención es un ARNbc de 24-30 nucleótidos que interacciona con una secuencia de ARN diana, por ejemplo, una secuencia de ARNm diana de TMPRSS6, para dirigir la escisión del ARN diana. Sin desear ceñirse a teoría alguna, el ARN bicatenario largo introducido en células se rompe en ARNip por una endonucleasa de tipo III conocida como Dicer (Sharp et al. (2001) Genes Dev. 15:485). Dicer, una enzima similar a ribonucleasa-III, procesa el ARNbc en ARN interferentes pequeños de 19-23 pares de bases con nucleótidos protuberantes en 3′ de dos bases característicos (Bernstein, et al., (2001) Nature 409:363). Entonces, los ARNip se incorporan en un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) en el que una o más helicasas desenrollan el dúplex de ARNip, permitiendo que la hebra no

codificante complementaria guíe el reconocimiento de diana (Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309). Tras la unión al ARNm diana apropiado, una o más endonucleasas dentro del RISC escinden la diana para inducir el silenciamiento (Elbashir, et al., (2001) Genes Dev. 15:188).

Como se usa en el presente documento, un “nucleótido protuberante” se refiere al nucleótido o nucleótidos sin aparear que sobresalen de la estructura de dúplex de un agente de ARNi cuando un extremo 3′ de una hebra del agente de ARNi se extiende más allá del extremo 5′ de la otra hebra, o viceversa. “Romo” o “extremo romo” significa que no hay nucleótidos no apareados en ese extremo del agente de ARNi bicatenario, es decir, ningún nucleótido protuberante. Un agente de ARNi “de extremos romos” es un ARNbc que es bicatenario en toda su longitud entera, es decir, ningún nucleótido protuberante en ningún extremo de la molécula. Los agentes de ARNi de la invención incluyen agentes de ARNi con nucleótidos protuberantes en un extremo (es decir, agentes con un nucleótido protuberante y un extremo romo) o con nucleótidos protuberantes en ambos extremos.

El término “hebra no codificante” se refiere a la hebra de un agente de ARNi bicatenario que incluye una región que es sustancialmente complementaria a una secuencia diana (por ejemplo, un ARNm de TMPRSS6 humana). Como se usa en el presente documento, el término “región complementaria a parte de un ARNm que codifica transtiretina” se refiere a una región en la hebra no codificante que es sustancialmente complementaria a parte de una secuencia de ARNm de TMPRSS6. Si la región de complementariedad no es completamente complementaria a la secuencia diana, los desapareamiento son los más tolerados

en las regiones terminales y, si están presentes, están generalmente en una región o regiones terminales, por ejemplo, dentro de 6, 5, 4, 3 o 2 nucleótidos del extremo 5′ y/o 3′.

El término “hebra codificante”, como se usa en el presente documento, se refiere a la hebra de un ARNbc que incluye una región que es sustancialmente complementaria a una región de la hebra no codificante.

Como se usa en el presente documento, el término “región de escisión” se refiere a una región que se localiza inmediatamente adyacente al sitio de escisión. El sitio de escisión es el sitio sobre la diana en el que se produce la escisión. En algunas realizaciones, la región de escisión comprende tres bases en cualquier extremo de, y inmediatamente adyacentes a, el sitio de escisión. En algunas realizaciones, la región de escisión comprende dos bases en cualquier extremo de, e inmediatamente adyacentes a, el sitio de escisión. En algunas realizaciones, el sitio de escisión se produce específicamente en el sitio unido por los nucleótidos 10 y 11 de la hebra no codificante, y la región de escisión comprende nucleótidos 11, 12 y 13.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique lo contrario, el término “complementaria”, cuando se usa para describir una primera secuencia de nucleótidos en relación con una segunda secuencia de nucleótidos, se refiere a la capacidad de un oligonucleótido o polinucleótido que comprende la primera secuencia de nucleótidos para hibridarse y formar una estructura de dúplex bajo ciertas condiciones con un oligonucleótido o polinucleótido que comprende la segunda secuencia de nucleótidos, como entenderá el experto. Tales condiciones pueden ser, por ejemplo, condiciones rigurosas, pudiendo

incluir las condiciones rigurosas: NaCl 400 mM, PIPES 40 mM pH 6.4, EDTA 1 mM, 50 ºC o 70 ºC durante 12-16 horas seguido de lavado. Pueden aplicarse otras condiciones, tales como condiciones fisiológicamente relevantes como pueden encontrarse dentro de un organismo. Por ejemplo, una secuencia complementaria es suficiente para permitir que avance la función relevante del ácido nucleico, por ejemplo, ARNi. El experto podrá determinar el conjunto de condiciones más apropiadas para una prueba de complementariedad de dos secuencias según la aplicación definitiva de los nucleótidos hibridados.

Las secuencias pueden ser “completamente complementarias” entre sí cuando hay apareamiento de bases de los nucleótidos de la primera secuencia de nucleótidos con los nucleótidos de la segunda secuencia de nucleótidos a lo largo de la longitud entera de la primera y segunda secuencias de nucleótidos. Sin embargo, si una primera secuencia se denomina “sustancialmente complementaria” con respecto a una segunda secuencia en el presente documento, las dos secuencias pueden ser completamente complementarias, o pueden formar uno o más, pero generalmente no más de 4, 3 o 2 pares de bases desapareados tras la hibridación, mientras que se retiene la capacidad para hibridarse en las condiciones más relevantes para su aplicación definitiva. Sin embargo, si se diseñan dos oligonucleótidos para formar, tras la hibridación, uno o más nucleótidos protuberantes monocatenarios, tales nucleótidos protuberantes no deben considerarse desapareamientos con respecto a la determinación de la complementariedad. Por ejemplo, un ARNbc que comprende un oligonucleótido de 21 nucleótidos de longitud y otro oligonucleótido de 23 nucleótidos de longitud, en el que el

oligonucleótido más largo comprende una secuencia de 21 nucleótidos que es completamente complementaria al oligonucleótido más corto, todavía puede denominarse “completamente complementario” para los fines descritos en el presente documento.

También pueden incluir secuencias “complementarias”, como se usa en el presente documento, o formarse completamente a partir de, pares de bases no de Watson-Crick y/o pares de bases formados a partir de nucleótidos no naturales y modificados, en tanto que se cumplan todos los requisitos anteriores con respecto a su capacidad para hibridarse. Tales pares de bases no de Watson-Crick incluyen, pero no se limitan a, apareamiento de bases de Wobble o Hoogstein G:U.

Los términos “complementaria”, “completamente complementaria” y “sustancialmente complementaria” en el presente documento pueden usarse con respecto al apareamiento de bases entre la hebra codificante y la hebra no codificante de un ARNbc, o entre la hebra no codificante de un ARNbc y una secuencia diana, como se entenderá del contexto de su uso.

Como se usa en el presente documento, un polinucleótido que es “sustancialmente complementario a al menos parte de” un ARN mensajero (ARNm) se refiere a un polinucleótido que es sustancialmente complementario a una porción contigua del ARNm de interés (por ejemplo, un ARNm que codifica TMPRSS6) que incluye una 5’ UTR, un marco de lectura abierto (ORF), o una 3’ UTR. Por ejemplo, un polinucleótido es complementario a al menos una parte de un ARNm de TMPRSS6 si la secuencia es sustancialmente complementaria a una porción no interrumpida de un ARNm que codifica TMPRSS6.

El término “inhibir”, como se usa en el presente documento, se usa indistintamente con “reducir”, “silenciar”, “regular por disminución”, “suprimir” y otros términos similares, e incluye cualquier nivel de inhibición.

La expresión “inhibir la expresión de un TMPRSS6”, como se usa en el presente documento, incluye la inhibición de la expresión de cualquier gen TMPRSS6 (tal como, por ejemplo, un gen TMPRSS6 de ratón, un gen TMPRSS6 de rata, un gen TMPRSS6 de mono o un gen TMPRSS6 humano) además de variantes (por ejemplo, variantes que se producen naturalmente) o mutantes de un gen TMPRSS6. Así, el gen TMPRSS6 puede ser un gen TMPRSS6 no mutante, un gen TMPRSS6 mutante o un gen TMPRSS6 transgénico en el contexto de una célula genéticamente manipulada, grupo de células u organismo.

“Inhibir la expresión de un gen TMPRSS6” incluye cualquier nivel de inhibición de un gen TMPRSS6, por ejemplo, supresión al menos parcial de la expresión de un gen TMPRSS6, tal como una inhibición de al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 91 %, al menos aproximadamente el 92 %, al menos

aproximadamente el 93 %, al menos aproximadamente el 94 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 %, o al menos aproximadamente el 99 %.

La expresión de un gen TMPRSS6 puede evaluarse basándose en el nivel de cualquier variable asociada a la expresión del gen TMPRSS6, por ejemplo, nivel de ARNm de TMPRSS6, nivel de proteína TMPRSS6, nivel de ARNm de hepcidina, nivel de proteína hepcidina o niveles de hierro en tejidos o suero. La inhibición puede evaluarse por una disminución en un nivel absoluto o relativo de una o más de estas variables en comparación con un nivel de control. El nivel de control puede ser cualquier tipo de nivel de control que se utiliza en la materia, por ejemplo, un nivel inicial pre-dosis, o un nivel determinado a partir de un sujeto, célula o muestra similar que no está tratado o está tratado con un control (tal como, por ejemplo, control solo de tampón o control de agente inactivo).

La expresión “poner en contacto una célula con un agente de ARNi bicatenario”, como se usa en el presente documento, incluye poner en contacto una célula por cualquier medio posible. Poner en contacto una célula con un agente de ARNi bicatenario incluye poner en contacto una célula *in vitro* con el agente de ARNi o poner en contacto una célula *in vivo* con el agente de ARNi. La puesta en contacto puede hacerse directamente o indirectamente. Así, por ejemplo, el agente de ARNi puede ponerse en contacto físico con la célula por la realización individual del método, o alternativamente, el agente de ARNi puede ponerse en una situación que permitirá o hará que posteriormente se ponga en contacto con la célula.

La puesta en contacto de una célula *in vitro* puede hacerse, por ejemplo, incubando la célula con el agente de ARNi. La puesta en contacto de una célula *in vivo* puede hacerse, por ejemplo, inyectando el agente de ARNi en o cerca del tejido en el que la célula se localiza, o inyectando el agente de ARNi en otra área, la circulación sanguínea o el espacio subcutáneo, de forma que el agente llegará posteriormente al tejido en el que se localiza la célula que va a ponerse en contacto. Por ejemplo, el agente de ARNi puede contener y/o acoplarse a un ligando, por ejemplo, un ligando de GalNAc3, que dirige el agente de ARNi a un sitio de interés, por ejemplo, el hígado. También son posibles combinaciones de métodos *in vitro* e *in vivo* de poner en contacto. A propósito de los métodos de la invención, una célula también podría ponerse en contacto *in vitro* con un agente de ARNi y posteriormente trasplantarse a un sujeto.

Un “paciente” o “sujeto”, como se usa en el presente documento, pretende incluir tanto un animal humano como no humano, preferentemente un mamífero, por ejemplo, ser humano o un mono. Lo más preferentemente, el sujeto o paciente es un ser humano.

Un “trastorno asociado a TMPRSS6”, como se usa en el presente documento, pretende incluir cualquier trastorno que pueda ser tratado o prevenido, o cuyos síntomas puedan aliviarse, inhibiendo la expresión de TMPRSS6. En algunas realizaciones, el trastorno asociado a TMPRSS6 también está asociado a sobrecarga de hierro, una afección caracterizada por elevados niveles de hierro, o desregulación del hierro. La sobrecarga de hierro puede producirse, por ejemplo, por afecciones hereditarias, por elevada captación de hierro de la dieta, o por exceso de hierro administrado

parenteralmente que incluye inyección intravenosa de exceso de hierro, y sobrecarga de hierro transfusional.

Los trastornos asociados a TMPRSS6 incluyen, pero no se limitan a, hemocromatosis hereditaria, hemocromatosis idiopática, hemocromatosis primaria, hemocromatosis secundaria, hemocromatosis juvenil grave, hemocromatosis neonatal, anemia sideroblástica, anemia hemolítica, anemia diseritropoyética, anemia de células falciformes, hemoglobinopatía, talasemia (por ejemplo, β-talasemia y α-talasemia), enfermedades del hígado crónicas, porfiria cutánea tardía, porfiria eritropoyética, atransferrinemia, tirosinemia hereditaria, síndrome cerebrohepatorrenal, hemosiderosis pulmonar idiopática, hemosiderosis renal.

Los trastornos asociados a TMPRSS6 incluyen trastornos asociados a la administración por vía oral de exceso de hierro, sobrecarga de hierro transfusional e inyección intravenosa de exceso de hierro.

Los trastornos asociados a TMPRSS6 también incluyen trastornos con síntomas que están asociados a o pueden producirse por sobrecarga de hierro. Tales síntomas incluyen riesgo elevado de enfermedad del hígado (cirrosis, cáncer), infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, osteoartritis, osteoporosis, síndrome metabólico, hipotiroidismo, hipogonadismo y en algunos casos muerte prematura. En una realización, los trastornos asociados a TMPRSS6 incluyen trastornos neurodegenerativos asociados a sobrecarga de hierro y/o desregulación del hierro, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ataxia de Friedreich, epilepsia y esclerosis múltiple. La administración de un ARNi que se dirige a TMPRSS6, por ejemplo, un ARNi descrito en una cualquiera de las Tablas 1, 2, 4, 5, 8, 10 y 12,

puede tratar uno o más de estos síntomas, o prevenir el desarrollo o progresión de una enfermedad o trastorno que es agravado por elevados niveles de hierro.

En una realización, un trastorno asociado a TMPRSS6 es una β-talasemia. Una β-talasemia es una cualquiera de un grupo de trastornos hereditarios caracterizados por una deficiencia genética en la síntesis de cadenas de beta-globina. En el estado homocigótico, la beta-talasemia ("talasemia mayor") produce anemia grave dependiente de transfusión. En el estado heterocigótico, el rasgo de beta-talasemia ("talasemia menor") produce anemia microcítica de leve a moderada.

La "talasemia intermedia" es una β-talasemia que se produce en sujetos en los que la gravedad clínica de la enfermedad está en cualquier parte entre los síntomas leves de la β-talasemia menor y la β-talasemia mayor. El diagnóstico es uno clínico que se basa en el mantenimiento en el paciente de un nivel satisfactorio de hemoglobina (Hb) de al menos 6-7 g/dl en el momento del diagnóstico sin la necesidad de transfusiones de sangre regulares.

En una realización, una β-talasemia es talasemia mayor. En otra realización, una β-talasemia es talasemia intermedia.

"Cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, pretende incluir la cantidad de un agente de ARNi que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad asociada a TMPRSS6, es suficiente para efectuar el tratamiento de la enfermedad (por ejemplo, disminuyendo, mejorando o manteniendo la enfermedad existente o uno o más síntomas de la enfermedad). La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar dependiendo

del agente de ARNi, cómo el agente se administra, la enfermedad y su gravedad y la historia, edad, peso, historia familiar, constitución genética, fase de los procesos patológicos mediados por la expresión de TMPRSS6, los tipos de tratamientos precedentes o concomitantes, si los hay, y otras características individuales del paciente que va a tratarse.

"Cantidad profilácticamente eficaz", como se usa en el presente documento, pretende incluir la cantidad de un agente de ARNi que, cuando se administran a un sujeto que todavía no experimenta o muestra los síntomas de una enfermedad asociada a TMPRSS6, pero que puede tener predisposición a la enfermedad, es suficiente para prevenir o mejorar la enfermedad o uno o más síntomas de la enfermedad. Mejorar la enfermedad incluye ralentizar la evolución de la enfermedad o reducir la gravedad de la enfermedad que se desarrollará después. La "cantidad profilácticamente eficaz" puede variar dependiendo del agente de ARNi, cómo el agente se administra, el grado de riesgo de la enfermedad y la historia, edad, peso, historia familiar, constitución genética, los tipos de tratamientos precedentes o concomitantes, si los hay, y otras características individuales del paciente que va a tratarse.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad profilácticamente eficaz" también incluye una cantidad de un agente de ARNi que produce algún efecto local o sistémico deseado a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento. Los agentes de ARNi empleados en los métodos de la presente invención pueden administrarse en una cantidad suficiente para producir una relación de beneficio/riesgo razonable aplicable a tal

tratamiento.

El término “muestra”, como se usa en el presente documento, incluye una colección de fluidos, células o tejidos similares aislados de un sujeto, además de fluidos, células o tejidos presentes dentro de un sujeto. Ejemplos de fluidos biológicos incluyen sangre, suero y fluidos serosos, plasma, líquido cefalorraquídeo, fluidos oculares, linfa, orina, saliva y similares. Las muestras de tejido pueden incluir muestras de tejidos, órganos o regiones localizadas. Por ejemplo, las muestras pueden derivarse de órganos, partes de órganos, o fluidos o células particulares dentro de aquellos órganos. En ciertas realizaciones, las muestras pueden derivarse del hígado (por ejemplo, hígado completo o ciertos segmentos del hígado o ciertos tipos de células en el hígado tales como, por ejemplo, hepatocitos). En realizaciones preferidas, una “muestra derivada de un sujeto” se refiere a sangre o plasma extraído del sujeto. En otras realizaciones, una “muestra derivada de un sujeto” se refiere a tejido de hígado (o subcomponentes del mismo) derivado del sujeto.

II. ARNi de la invención

En el presente documento se describen agentes de ARNi bicatenario mejorados que inhiben la expresión de un gen TMPRSS6 en una célula, tal como una célula dentro de un sujeto, por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano que tiene un trastorno asociado a TMPRSS6, por ejemplo, β-talasemia (por ejemplo, β-talasemia mayor y β-talasemia intermedia) o hemocromatosis, y usos de tales agentes de ARNi bicatenario.

Por consiguiente, la invención proporciona agentes de ARNi bicatenario con modificaciones químicas capaces de inhibir la expresión de un gen diana (es decir, un gen

TMPRSS6) *in vivo*. En ciertos aspectos de la invención, sustancialmente todos los nucleótidos de un ARNi de la invención están modificados. En otras realizaciones de la invención, todos los nucleótidos de un ARNi de la invención están modificados. Los ARNi de la invención en los que "sustancialmente todos los nucleótidos están modificados" están ampliamente, pero no completamente, modificados y pueden incluir no más de 5, 4, 3, 2 o 1 nucleótidos sin modificar.

El agente de ARNi comprende una hebra codificante y una hebra no codificante. Cada hebra del agente de ARNi puede oscilar de 12-30 nucleótidos de longitud. Por ejemplo, cada hebra puede tener entre 14-30 nucleótidos de longitud, 17-30 nucleótidos de longitud, 19-30 nucleótidos de longitud, 25-30 nucleótidos de longitud, 27-30 nucleótidos de longitud, 17-23 nucleótidos de longitud, 17-21 nucleótidos de longitud, 17-19 nucleótidos de longitud, 19-25 nucleótidos de longitud, 19-23 nucleótidos de longitud, 19-21 nucleótidos de longitud, 21-25 nucleótidos de longitud, o 21-23 nucleótidos de longitud.

La hebra codificante y la hebra no codificante normalmente forman un ARN bicatenario dúplex ("ARNbc"), también denominado en el presente documento un "agente de ARNi". La región de dúplex de un agente de ARNi puede tener 12-30 pares de nucleótidos de longitud. Por ejemplo, la región de dúplex puede tener entre 14-30 pares de nucleótidos de longitud, 17-30 pares de nucleótidos de longitud, 27-30 pares de nucleótidos de longitud, 17-23 pares de nucleótidos de longitud, 17-21 pares de nucleótidos de longitud, 17-19 pares de nucleótidos de longitud, 19-25 pares de nucleótidos de longitud, 19-23 pares de nucleótidos de longitud, 19-21 pares de

nucleótidos de longitud, 21-25 pares de nucleótidos de longitud, o 21-23 pares de nucleótidos de longitud. En otro ejemplo, la región de dúplex está seleccionada de 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 y 27 nucleótidos de longitud.

En una realización, el agente de ARNi puede contener una o más regiones de nucleótidos protuberantes y/o grupo de encapuchado en el extremo 3', extremo 5', o ambos extremos de una o ambas hebras. El nucleótido protuberante puede ter 1-6 nucleótidos de longitud, por ejemplo 2-6 nucleótidos de longitud, 1-5 nucleótidos de longitud, 2-5 nucleótidos de longitud, 1-4 nucleótidos de longitud, 2-4 nucleótidos de longitud, 1-3 nucleótidos de longitud, 2-3 nucleótidos de longitud, o 1-2 nucleótidos de longitud. Los nucleótidos protuberantes pueden ser el resultado de una hebra que es más larga que la otra, o el resultado de dos hebras de la misma longitud que están escalonadas. El nucleótido protuberante puede formar un desapareamiento con el ARNm diana o puede ser complementario a las secuencias de genes que son elegidas como diana o puede ser otra secuencia. La primera y segunda hebras también pueden unirse, por ejemplo, por bases adicionales para formar una horquilla, o por otros conectores no de base.

En una realización, los nucleótidos en la región de nucleótidos protuberantes del agente de ARNi pueden cada uno ser independientemente un nucleótido modificado o sin modificar que incluye, pero no se limita a, 2'-azúcar modificado, tal como, 2-F, 2'-O-metilo, timidina (T), 2'-O-metoxietil-5-metiluridina (Teo), 2'-O-metoxietiladenosina (Aeo), 2'-O-metoxietil-5-metilcitidina (m5Ceo), y cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, TT puede ser una secuencia de nucleótidos protuberantes para cualquier

extremo en cualquier hebra. El nucleótido protuberante puede formar un desapareamiento con el ARNm diana o puede ser complementario a las secuencias de genes que son elegidas como diana o puede ser otra secuencia.

Los nucleótidos protuberantes en 5′ o 3′ en la hebra codificante, hebra no codificante o ambas hebras del agente de ARNi, puede estar fosforilados. En algunas realizaciones, la(s) región (regiones) de nucleótidos protuberantes contiene(n) dos nucleótidos que tienen un fosforotioato entre los dos nucleótidos, en las que los dos nucleótidos pueden ser iguales o diferentes. En una realización, el nucleótido protuberante está presente en el extremo 3′ de la hebra codificante, hebra no codificante, o ambas hebras. En una realización, este nucleótido protuberante de 3′ está presente en la hebra no codificante. En una realización, este nucleótido protuberante de 3′está presente en la hebra codificante.

El agente de ARNi puede contener solo un único nucleótido protuberante, que puede fortalecer la actividad de interferencia de la ARNi, sin afectar su estabilidad global. Por ejemplo, el nucleótido protuberante monocatenario puede localizarse en el extremo 3′ de la hebra codificante o, alternativamente, en el extremo 3′ de la hebra no codificante. La ARNi también puede tener un extremo romo, localizado en el extremo 5′ de la hebra no codificante (o el extremo 3′ de la hebra codificante) o viceversa. Generalmente, la hebra no codificante de la ARNi tiene un nucleótido protuberante en el extremo 3′, y el extremo 5′ es romo. Aunque no se desea ceñirse a teoría alguna, el extremo romo asimétrico en el extremo 5′ de la hebra no codificante y el nucleótido protuberante del extremo 3′ de la hebra no codificante favorece la carga de

hebra guía en el proceso de RISC.

Cualquiera de los ácidos nucleicos caracterizados en la invención puede sintetizarse y/o modificarse por métodos bien establecidos en la materia, tales como aquellos descritos en “Current protocols in nucleic acid chemistry,” Beaucage, S.L. *et al*. (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, EE.UU., que se incorpora por este documento en el presente documento por referencia. Las modificaciones incluyen, por ejemplo, modificaciones terminales, por ejemplo, modificaciones del extremo 5’ (fosforilación, conjugación, enlaces invertidos) o modificaciones del extremo 3’ (conjugación, nucleótidos de ADN, enlaces invertidos, etc.); modificaciones de bases, por ejemplo, sustitución con bases estabilizadoras, bases desestabilizadoras, o bases que aparean bases con un amplio repertorio de componentes, eliminación de bases (nucleótidos abásicos), o bases conjugadas; modificaciones de azúcar (por ejemplo, en la posición 2’ o posición 4’) o sustitución del azúcar; y/o modificaciones del esqueleto, que incluyen modificación o sustitución de los enlaces fosfodiéster. Ejemplos específicos de compuestos de ARNi útiles en las realizaciones descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, ARN que contienen esqueletos modificados o enlaces internucleosídicos no naturales. Los ARN que tienen esqueletos modificados incluyen, entre otros, aquellos que no tienen un átomo de fósforo en el esqueleto. Para los fines de esta memoria descriptiva, y como se cita algunas veces en la materia, los ARN modificados que no tienen un átomo de fósforo en su esqueleto internucleosídico también pueden considerarse que son oligonucleósidos. En algunas realizaciones, un ARNi modificado tendrá un átomo de fósforo en su esqueleto

internucleosídico.

Esqueletos de ARN modificados incluyen, por ejemplo, fosforotioatos, fosforotioatos quirales, fosforoditioatos, fosfotriésteres, aminoalquilfosfotriésteres, fosfonatos de metilo y de otros alquilos que incluyen fosfonatos de 3'-alquileno y fosfonatos quirales, fosfinatos, fosforamidatos que incluyen 3'-amino-fosforamidato y aminoalquilfosforamidatos, tionofosforamidatos, tionoalquilfosfonatos, tionoalquilfosfotriésteres y boranofosfatos que tienen enlaces 3'-5' normales, análogos enlazados en 2'-5' de éstos, y aquellos que tienen polaridad invertida en los que los pares adyacentes de unidades de nucleósidos están enlazados 3'-5' a 5'-3' o 2'-5' a 5'-2'. También están incluidas diversas sales, sales mixtas y formas de ácido libre.

Patentes de EE.UU. representativas que enseñan la preparación de los enlaces que contienen fósforo anteriores incluyen, pero no se limitan a, las patentes de EE.UU. n.º 3,687,808; 4,469,863; 4,476,301; 5,023,243; 5,177,195; 5,188,897; 5,264,423; 5,276,019; 5,278,302; 5,286,717; 5,321,131; 5,399,676; 5,405,939; 5,453,496; 5,455,233; 5,466,677; 5,476,925; 5,519,126; 5,536,821; 5,541,316; 5,550,111; 5,563,253; 5,571,799; 5,587,361; 5,625,050; 6,028,188; 6,124,445; 6,160,109; 6,169,170; 6,172,209; 6,239,265; 6,277,603; 6,326,199; 6,346,614; 6,444,423; 6,531,590; 6,534,639; 6,608,035; 6,683,167; 6,858,715; 6,867,294; 6,878,805; 7,015,315; 7,041,816; 7,273,933; 7,321,029; y la patente de EE.UU. RE39464, incorporándose los contenidos enteros de cada una por este documento en el presente documento por referencia.

Los esqueletos de ARN modificados que no incluyen un átomo de fósforo en su interior tienen esqueletos que se

forman por enlaces internucleosídicos de alquilo o cicloalquilo de cadena corta, heteroátomos mixtos y enlaces internucleosídicos de alquilo o cicloalquilo, o uno o más enlaces internucleosídicos heteroatómicos o heterocíclicos de cadena corta. Éstos incluyen aquellos que tienen enlaces morfolino (formados en parte a partir de la porción de azúcar de un nucleósido); esqueletos de siloxano; esqueletos de sulfuro, sulfóxido y sulfona; esqueletos de formacetilo y tioformacetilo; esqueletos de metilenformacetilo y tioformacetilo; esqueletos que contienen alqueno; esqueletos de sulfamato; esqueletos de metilenimino y metilenhidrazino; esqueletos de sulfonato y sulfonamida; esqueletos de amida; y otros que tienen partes componentes mixtas de N, O, S y CH_2.

Patentes de EE.UU. representativas que enseñan la preparación de los oligonucleósidos anteriores incluyen, pero no se limitan a, las patentes de EE.UU. n.º 5,034,506; 5,166,315; 5,185,444; 5,214,134; 5,216,141; 5,235,033; 5,64,562; 5,264,564; 5,405,938; 5,434,257; 5,466,677; 5,470,967; 5,489,677; 5,541,307; 5,561,225; 5,596,086; 5,602,240; 5,608,046; 5,610,289; 5,618,704; 5,623,070; 5,663,312; 5,633,360; 5,677,437; y 5,677,439, incorporándose los contenidos enteros de cada una por este documento en el presente documento por referencia.

En otras realizaciones se contemplan miméticos de ARN adecuados para su uso en ARNi, en los que tanto el azúcar como el enlace internucleosídico, es decir, el esqueleto, de las unidades de nucleótidos se sustituye por grupos novedosos. Las unidades de base se mantienen para la hibridación con un compuesto diana de ácido nucleico apropiado. Un compuesto oligomérico tal, un mimético de ARN que se ha mostrado que tiene excelentes propiedades de

hibridación, se denomina un ácido nucleico peptídico (PNA). En compuestos de PNA, el esqueleto de azúcar de un ARN se sustituye por un esqueleto que contiene amida, en particular un esqueleto de aminoetilglicina. Las nucleobases son retenidas y se unen directamente o indirectamente a átomos de nitrógeno aza de la porción de amida del esqueleto. Patentes de EE.UU. representativas que enseñan la preparación de compuestos de PNA incluyen, pero no se limitan a, las patentes de EE.UU. n.º 5,539,082; 5,714,331; y 5,719,262, incorporándose los contenidos enteros de cada una por este documento en el presente documento por referencia. Compuestos de PNA adicionales adecuados para su uso en los ARNi de la invención se describen en, por ejemplo, en Nielsen *et al*., *Science*, 1991, 254, 1497-1500.

Algunas realizaciones caracterizadas en la invención incluyen ARN con esqueletos de fosforotioato y oligonucleósidos con esqueletos de heteroátomo, y en particular --CH_2--NH--CH_2-, --CH_2--N(CH_3)--O--CH_2--[conocido como un esqueleto de metileno (metilimino) o MMI], --CH_2--O--N(CH_3)--CH_2--, --CH_2--N(CH_3)--N(CH_3)--CH_2-- y --N(CH_3)--CH_2--CH_2--[en el que el esqueleto de fosfodiéster nativo se representa como --O--P--O--CH_2--] de la patente de EE.UU. n.º 5,489,677 anteriormente citada, y los esqueletos de amida de la patente de EE.UU. n.º 5,602,240 anteriormente citada. En algunas realizaciones, los ARN caracterizados en el presente documento tienen estructuras de esqueleto de morfolino de la patente de EE.UU. n.º 5,034,506 anteriormente citada.

Los ARN modificados también puede contener uno o más restos de azúcar sustituidos. Los ARNi, por ejemplo, ARNbc, caracterizados en el presente documento pueden incluir uno

de los siguientes en la posición 2': OH; F; O-, S- o N-alquilo; O-, S- o N-alquenilo; O-, S- o N-alquinilo; o O-alquil-O-alquilo, en los que el alquilo, alquenilo y alquinilo pueden ser alquilo C_1 a C_{10} o alquenilo C_2 a C_{10} sustituidos o sin sustituir y alquinilo. Modificaciones adecuadas a modo de ejemplo incluyen $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$, $O(CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_nNH_2$, $O(CH_2)_nCH_3$, $O(CH_2)_nONH_2$ y $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3)]_2$, en las que n y m son de 1 a aproximadamente 10. En otras realizaciones, los ARNbc incluyen uno de los siguientes en la posición 2': alquilo C_1 a C_{10} inferior, alquilo inferior sustituido, alcarilo, aralquilo, O-alcarilo u O-aralquilo, SH, SCH_3, OCN, Cl, Br, CN, CF_3, OCF_3, $SOCH_3$, SO_2CH_3, ONO_2, NO_2, N_3, NH_2, heterocicloalquilo, heterocicloalcarilo, aminoalquilamino, polialquilamino, sililo sustituido, un grupo saliente de ARNc, un grupo indicador, un intercalador, un grupo para mejorar las propiedades farmacocinéticas de un ARNi, o un grupo para mejorar las propiedades farmacodinámicas de un ARN, y otros sustituyentes que tienen propiedades similares. En algunas realizaciones, la modificación incluye un 2'-metoxietoxi (2'-O--$CH_2CH_2OCH_3$, también conocido como 2'-O-(2-metoxietilo) o 2'-MOE) (Martin *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78:486-504), es decir, un grupo alcoxi-alcoxi. Otra modificación a modo de ejemplo es 2'-dimetilaminooxietoxi, es decir, un grupo $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$, también conocido como 2'-DMAOE, como se describe en los ejemplos en el presente documento más adelante, y 2'-dimetilaminoetoxietoxi (también conocido en la técnica como 2'-O-dimetilaminoetoxietilo o 2'-DMAEOE), es decir, 2'-O--CH_2--O--CH_2--$N(CH_2)_2$.

Otras modificaciones incluyen 2'-metoxi (2'-OCH_3), 2'-aminopropoxi (2'-$OCH_2CH_2CH_2NH_2$) y 2'-flúor (2'-F). También

pueden hacerse modificaciones similares en otras posiciones en el ARN de un ARNi, particularmente la posición 3' del azúcar en el nucleótido del extremo 3' o en los ARNbc enlazados en 2'-5' y la posición 5' del nucleótido del extremo 5'. Los ARNi también pueden tener miméticos de azúcar tales como restos de ciclobutilo en lugar del azúcar de pentofuranosilo. Patentes de EE.UU. representativas que enseñan la preparación de tales estructuras de azúcar modificadas incluyen, pero no se limitan a, las patentes de EE.UU. n.º 4,981,957; 5,118,800; 5,319,080; 5,359,044; 5,393,878; 5,446,137; 5,466,786; 5,514,785; 5,519,134; 5,567,811; 5,576,427; 5,591,722; 5,597,909; 5,610,300; 5,627,053; 5,639,873; 5,646,265; 5,658,873; 5,670,633; y 5,700,920, ciertas de las cuales son de cesión común con la presente solicitud. Los contenidos enteros de cada una de las anteriores se incorporan por este documento en el presente documento por referencia.

Un ARNi también puede incluir modificaciones o sustituciones de nucleobases (frecuentemente denominadas en la materia simplemente como “base”). Como se usa en el presente documento, nucleobases “sin modificar” o “naturales” incluyen las bases de purina adenina (A) y guanina (G), y las bases de pirimidina timina (T), citosina (C) y uracilo (U). Nucleobases modificadas incluyen otras nucleobases sintéticas y naturales tales como desoxi-timina (dT), 5-metilcitosina (5-me-C), 5-hidroximetilcitosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, 6-metilo y otros derivados de alquilo de adenina y guanina, 2-propilo y otros derivados de alquilo de adenina y guanina, 2-tiouracilo, 2-tiotimina y 2-tiocitosina, 5-halouracilo y citosina, 5-propiniluracilo y citosina, 6-azouracilo, citosina y timina, 5-uracilo (pseudouracilo), 4-tiouracilo,

8-halógeno, 8-amino, 8-tiol, 8-tioalquilo, 8-hidroxilo y otras adeninas y guaninas sustituidas en 8, 5-halógeno, particularmente 5-bromo, 5-trifluorometilo y otros uracilos sustituidos en 5 y citosinas, 7-metilguanina y 7-metiladenina, 8-azaguanina y 8-azaadenina, 7-deazaguanina y 7-daazaadenina y 3-deazaguanina y 3-deazaadenina. Nucleobases adicionales incluyen las desveladas en la patente de EE.UU. n.º 3,687,808, las desveladas en Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008; las desveladas en The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, páginas 858-859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990, aquellas desveladas por Englisch *et al*., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613, y las desveladas por Sanghvi, Y S., Capítulo 15, dsRNA Research and Applications, páginas 289-302, Crooke, S. T. y Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993. Ciertas de estas nucleobases son particularmente útiles para aumentar la afinidad de unión de los compuestos oligoméricos caracterizados en la invención. Éstas incluyen pirimidinas sustituidas en 5, 6-azapirimidinas y purinas sustituidas en N-2, N-6 y O-6, que incluyen 2-aminopropiladenina, 5-propiniluracilo y 5-propinilcitosina. Se ha mostrado que las sustituciones de 5-metilcitosina aumentan la estabilidad del dúplex de ácido nucleico 0.6-1.2 ºC (Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. y Lebleu, B., Eds., dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278) y son sustituciones de bases a modo de ejemplo, incluso más particularmente cuando se combinan con modificaciones de 2'-O-metoxietilazúcar.

Patentes de EE.UU. representativas que enseñan la preparación de ciertas de las nucleobases modificadas

anteriormente indicadas, además de otras nucleobases modificadas, incluyen, pero no se limitan a, las patentes de EE.UU. n.º anteriormente indicadas 3,687,808, 4,845,205; 5,130,30; 5,134,066; 5,175,273; 5,367,066; 5,432,272; 5,457,187; 5,459,255; 5,484,908; 5,502,177; 5,525,711; 5,552,540; 5,587,469; 5,594,121; 5,596,091; 5,614,617; 5,681,941; 5,750,692; 6,015,886; 6,147,200; 6,166,197; 6,222,025; 6,235,887; 6,380,368; 6,528,640; 6,639,062; 6,617,438; 7,045,610; 7,427,672; y 7,495,088, incorporándose los contenidos enteros de cada una por este documento en el presente documento por referencia.

El ARN de un ARNi también puede modificarse para incluir uno o más ácidos nucleicos bloqueados (LNA). Un ácido nucleico bloqueado es un nucleótido que tiene un resto de ribosa modificado en el que el resto de ribosa comprende un puente adicional que conecta los carbonos 2' y 4'. Esta estructura “bloquea” eficazmente la ribosa en la conformación estructural 3'-endo. Se ha mostrado que la adición de ácidos nucleicos bloqueados a ARNip aumenta la estabilidad de ARNip en suero, y reduce los efectos inespecíficos (Elmen, J. *et al.*, (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447; Mook, OR. *et al.*, (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843; Grunweller, A. *et al.*, (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193).

Patentes de EE.UU. representativas que enseñan la preparación de nucleótidos de ácido nucleico bloqueado incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: las patentes de EE.UU. n.º 6,268,490; 6,670,461; 6,794,499; 6,998,484; 7,053,207; 7,084,125; y 7,399,845, incorporándose los contenidos enteros de cada una por este documento en el presente documento por referencia.

Modificaciones potencialmente estabilizadoras a los

extremos de moléculas de ARN pueden incluir N-(acetilaminocaproil)-4-hidroxiprolinol (Hyp-C6-NHAc), N-(caproil-4-hidroxiprolinol (Hyp-C6), N-(acetil-4-hidroxiprolinol (Hyp-NHAc), timidina-2'-O-desoxitimidina (éter), N-(aminocaproil)-4-hidroxiprolinol (Hyp-C6-amino), 2-docosanoil-uridina-3″-fosfato, dT de base invertida (idT) y otras. La divulgación de esta modificación puede encontrarse en la publicación PCT n.º WO 2011/005861.

A. ARNi modificados que comprenden motivos de la invención

En ciertos aspectos de la invención, los agentes de ARNi bicatenario de la invención incluyen agentes con modificaciones químicas como se ha desvelado, por ejemplo, en la solicitud provisional de EE.UU. n.º 61/561,710, presentada el 18 de noviembre de 2011, o en PCT/US2012/065691, presentada el 16 de noviembre de 2012, incorporándose los contenidos enteros de cada una en el presente documento por referencia.

Como se muestra en el presente documento y en la solicitud provisional n.º 61/561,710, puede obtenerse un resultado superior introduciendo uno o más motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos en una hebra codificante y/o hebra no codificante de un agente de ARNi, particularmente en o cerca del sitio de escisión. En algunas realizaciones, la hebra codificante y la hebra no codificante del agente de ARNi puede modificarse completamente de otro modo. La introducción de estos motivos interrumpe el patrón de modificación, si está presente, de la hebra codificante y/o no codificante. El agente de ARNi puede estar opcionalmente conjugado con un ligando derivado de GalNAc, por ejemplo, en la hebra codificante. Los agentes de ARNi resultantes presentan actividad de silenciamiento génico superior.

Más específicamente, se ha descubierto sorprendentemente que cuando la hebra codificante y la hebra no codificante del agente de ARNi bicatenario se modifican para tener uno o más motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos en o cerca del sitio de escisión de al menos una hebra de un agente de ARNi, la actividad de silenciamiento génico del agente de ARNi se potenció de forma superior.

En una realización, el agente de ARNi es un oligonucleótido de extremos romos dobles de 19 nucleótidos de longitud, en el que la hebra codificante contiene al menos un motivo de tres modificaciones de 2'-F en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 7, 8, 9 del extremo 5'. La hebra no codificante contiene al menos un motivo de tres modificaciones de 2'-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 11, 12, 13 del extremo 5'.

En otra realización, el agente de ARNi es un oligonucleótido de extremos romos dobles de 20 nucleótidos de longitud, en el que la hebra codificante contiene al menos un motivo de tres modificaciones de 2'-F en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 8, 9, 10 del extremo 5'. La hebra no codificante contiene al menos un motivo de tres modificaciones de 2'-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 11, 12, 13 del extremo 5'.

En otra realización más, el agente de ARNi es un oligonucleótido de extremos romos dobles de 21 nucleótidos de longitud, en el que la hebra codificante contiene al menos un motivo de tres modificaciones de 2'-F en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 9, 10, 11 del extremo 5'. La hebra no codificante contiene al menos un

motivo de tres modificaciones de 2’-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 11, 12, 13 del extremo 5’.

En una realización, el agente de ARNi comprende una hebra codificante de 21 nucleótidos y una hebra no codificante de 23 nucleótidos, en el que la hebra codificante contiene al menos un motivo de tres modificaciones de 2’-F en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 9, 10, 11 del extremo 5’; la hebra no codificante contiene al menos un motivo de tres modificaciones de 2’-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 11, 12, 13 del extremo 5’, en el que un extremo del agente de ARNi es romo, mientras que el otro comprende 2 nucleótidos protuberantes. Preferentemente, los 2 nucleótidos protuberantes están en el extremo 3’ de la hebra no codificante. Si los 2 nucleótidos protuberantes están en el extremo 3’ de la hebra no codificante, puede haber dos enlaces internucleotídicos fosforotioato entre los tres nucleótidos terminales, en los que dos de los tres nucleótidos son los nucleótidos protuberantes, y el tercer nucleótido es un nucleótido apareado próximo al nucleótido protuberante. En una realización, el agente de ARNi tiene adicionalmente dos enlaces internucleotídicos fosforotioato entre los tres nucleótidos terminales en tanto el extremo 5’ de la hebra codificante como en el extremo 5’ de la hebra no codificante. En una realización, cada nucleótido en la hebra codificante y la hebra no codificante del agente de ARNi, que incluye los nucleótidos que son parte de los motivos, son nucleótidos modificados. En una realización, cada residuo está independientemente modificado con un 2’-O-metilo o 3’-flúor, por ejemplo, en un motivo alternante.

Opcionalmente, el agente de ARNi comprende además un ligando (preferentemente $GalNAc_3$).

En una realización, el agente de ARNi comprende hebras codificantes y no codificantes, en el que el agente de ARNi comprende una primera hebra que tiene una longitud que es al menos 25 y como máximo 29 nucleótidos y una segunda hebra que tiene una longitud que es como máximo 30 nucleótidos con al menos un motivo de tres modificaciones de 2'-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en la posición 11, 12, 13 del extremo 5'; en el que el extremo 3' de la primera hebra y el extremo 5' de la segunda hebra forman un extremo romo y la segunda hebra es 1-4 nucleótidos más larga en su extremo 3' que la primera hebra, en el que la región de dúplex que tiene al menos 25 nucleótidos de longitud, y la segunda hebra es suficientemente complementaria a un ARNm diana a lo largo de al menos 19 nucleótidos de la segunda longitud de hebra para reducir la expresión del gen diana cuando el agente de ARNi se introduce en una célula de mamífero, y en el que la escisión con Dicer del agente de ARNi produce preferencialmente un ARNip que comprende el extremo 3' de la segunda hebra, reduciéndose así la expresión del gen diana en el mamífero. Opcionalmente, el agente de ARNi comprende además un ligando.

En una realización, la hebra codificante del agente de ARNi contiene al menos un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, en la que uno de los motivos se produce en el sitio de escisión en la hebra codificante.

En una realización, la hebra no codificante del agente de ARNi también puede contener al menos un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos,

en la que uno de los motivos se produce en o cerca del sitio de escisión en la hebra no codificante.

Para un agente de ARNi que tiene una región de dúplex de 17-23 nucleótidos de longitud, el sitio de escisión de la hebra no codificante está normalmente alrededor de las posiciones 10, 11 y 12 desde el extremo 5'. Así, los motivos de tres modificaciones idénticas puede producirse en las posiciones 9, 10, 11; posiciones 10, 11, 12; posiciones 11, 12, 13; posiciones 12, 13, 14; o posiciones 13, 14, 15 de la hebra no codificante, empezando a contar desde el 1º nucleótido desde el extremo 5' de la hebra no codificante, o, empezando a contar desde el 1º nucleótido apareado dentro de la región de dúplex del extremo 5' de la hebra no codificante. El sitio de escisión en la hebra no codificante también puede cambiar según la longitud de la región de dúplex del ARNi del extremo 5'.

La hebra codificante del agente de ARNi puede contener al menos un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos en el sitio de escisión de la hebra; y la hebra no codificante puede tener al menos un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos en o cerca del sitio de escisión de la hebra. Cuando la hebra codificante y la hebra no codificante forman un dúplex de ARNbc, la hebra codificante y la hebra no codificante puede alinearse de forma que un motivo de los tres nucleótidos en la hebra codificante y un motivo de los tres nucleótidos en la hebra no codificante tengan al menos un solapamiento de nucleótidos, es decir, al menos uno de los tres nucleótidos del motivo en la hebra codificante forma un par de bases con al menos uno de los tres nucleótidos del motivo en la hebra no codificante. Alternativamente, al menos dos nucleótidos pueden

solaparse, o los tres nucleótidos pueden solaparse.

En una realización, la hebra codificante del agente de ARNi puede contener más de un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos. El primer motivo puede producirse en o cerca del sitio de escisión de la hebra y los otros motivos pueden ser una modificación de ala. El término “modificación de ala” en el presente documento se refiere a un motivo que se produce en otra porción de la hebra que está separada del motivo en o cerca del sitio de escisión de la misma hebra. La modificación de ala está tanto adyacente al primer motivo como está separada por al menos uno o más nucleótidos. Cuando los motivos están inmediatamente adyacentes entre sí, entonces las químicas de los motivos son distintas entre sí y cuando los motivos están separados uno o más nucleótidos, entonces las químicas pueden ser iguales o diferentes. Pueden estar presentes dos o más modificaciones de ala. Por ejemplo, si están presentes dos modificaciones de ala, cada modificación de ala puede producirse en un extremo con respecto al primer motivo que está en o cerca del sitio de escisión o en cualquier lado del motivo principal.

Al igual que la hebra codificante, la hebra no codificante del agente de ARNi puede contener más de un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, produciéndose al menos uno de los motivos en o cerca del sitio de escisión de la hebra. Esta hebra no codificante también puede contener una o más modificaciones de ala en un alineamiento similar a las modificaciones de ala que pueden estar presentes en la hebra codificante.

En una realización, la modificación de ala en la hebra codificante o hebra no codificante del agente de ARNi normalmente no incluye el primer nucleótido terminal o dos

nucleótidos terminales en el extremo 3', extremo 5', o ambos extremos de la hebra.

En otra realización, la modificación de ala en la hebra codificante o hebra no codificante del agente de ARNi normalmente no incluye el primer nucleótido apareado o dos nucleótidos apareados dentro de la región de dúplex en el extremo 3', extremo 5', o ambos extremos de la hebra.

Si la hebra codificante y la hebra no codificante del agente de ARNi contienen cada una al menos una modificación de ala, las modificaciones de ala pueden encontrarse en el mismo extremo de la región de dúplex, y tener un solapamiento de uno, dos o tres nucleótidos.

Si la hebra codificante y la hebra no codificante del agente de ARNi contienen cada una al menos dos modificaciones de ala, la hebra codificante y la hebra no codificante pueden alinearse de forma que dos modificaciones cada una de una hebra se encuentren en un extremo de la región de dúplex, que tiene un solapamiento de uno, dos o tres nucleótidos; dos modificaciones cada una de una hebra se encuentran en el otro extremo de la región de dúplex, que tiene un solapamiento de uno, dos o tres nucleótidos; dos modificaciones de una hebra se encuentren en cada lado del motivo principal, que tiene un solapamiento de uno, dos o tres nucleótidos en la región de dúplex.

En una realización, cada nucleótido en la hebra codificante y la hebra no codificante del agente de ARNi, que incluye los nucleótidos que son parte de los motivos, puede modificarse. Cada nucleótido puede modificarse con la misma modificación o modificación diferente que puede incluir una o más de alteración de uno o ambos de los oxígenos del fosfato no de enlace y/o de uno o más de los

oxígenos del fosfato de enlace; alteración de un constituyente del azúcar de ribosa, por ejemplo, del 2’-hidroxilo en el azúcar de ribosa; sustitución completa del resto fosfato con conectores “defosfo”; modificación o sustitución de una base que se produce naturalmente; y sustitución o modificación del esqueleto de ribosa-fosfato.

Como los ácidos nucleicos son polímeros de subunidades, muchas de las modificaciones se producen en una posición que se repite dentro de un ácido nucleico, por ejemplo, una modificación de una base, o un resto fosfato, o un O no de enlace de un resto fosfato. En algunos casos, la modificación se producirá en todas las posiciones objeto en el ácido nucleico, pero en muchos casos no se producirá. A modo de ejemplo, una modificación solo puede producirse en una posición del extremo 3’ o 5’, solo puede producirse en una región terminal, por ejemplo, en una posición en un nucleótido terminal o en los 2, 3, 4, 5 o 10 últimos nucleótidos de una hebra. Una modificación puede producirse en una región bicatenaria, una región monocatenaria, o en ambas. Una modificación solo puede producirse en la región bicatenaria de un ARN o solo puede producirse en una región monocatenaria de un ARN. Por ejemplo, una modificación de fosforotioato en una posición de O no de enlace solo puede producirse en uno o ambos extremos, solo puede producirse en una región terminal, por ejemplo, en una posición en un nucleótido terminal o en los 2, 3, 4, 5 o 10 últimos nucleótidos de una hebra, o puede producirse en regiones bicatenarias y monocatenarias, particularmente en los extremos. El extremo o extremos 5’ pueden estar fosforilados.

Puede ser posible, por ejemplo, potenciar la estabilidad, para incluir bases particulares en nucleótidos

protuberantes, o para incluir nucleótidos modificados o sustitutos de nucleótidos, en nucleótidos protuberantes monocatenarios, *por ejemplo*, en un nucleótido protuberante de 5′ o 3′, o en ambos. Por ejemplo, puede desearse incluir nucleótidos de purina en nucleótidos protuberantes. En algunas realizaciones, todas o algunas de las bases en un nucleótido protuberante de 3′ o 5′ puede modificarse, por ejemplo, con una modificación descrita en el presente documento. Las modificaciones puede incluir, por ejemplo, el uso de modificaciones en la posición 2′ del azúcar de ribosa con modificaciones que se conocen en la técnica, por ejemplo, el uso de desoxirribonucleótidos, 2′-desoxi-2′-fluoro (2′-F) o 2′-O-metilo modificados en lugar del riboazúcar de la nucleobase, y modificaciones en el grupo fosfato, por ejemplo, modificaciones de fosforotioato. Los nucleótidos protuberantes no necesitan ser homólogos a la secuencia diana.

En una realización, cada residuo de la hebra codificante y hebra no codificante está independientemente modificado con LNA, HNA, CeNA, 2′-metoxietilo, 2′-O-metilo, 2′-O-alilo, 2′-C-alilo, 2′-desoxi, 2′-hidroxilo o 2′-flúor. Las hebras pueden contener más de una modificación. En una realización, cada residuo de la hebra codificante y hebra no codificante está independientemente modificado con 2′-O-metilo o 2′-flúor.

Normalmente están presentes al menos dos modificaciones diferentes en la hebra codificante y la hebra no codificante. Aquellas dos modificaciones pueden ser las modificaciones de 2′-O-metilo o 2′-flúor, u otras.

En una realización, N_a y/o N_b comprenden modificaciones de un patrón alternante. El término “motivo alternante”, como se usa en el presente documento, se

refiere a un motivo que tiene una o más modificaciones, produciéndose cada modificación en nucleótidos alternantes de una hebra. El nucleótido alternante puede referirse a uno por cada dos nucleótidos o uno por cada tres nucleótidos, o un patrón similar. Por ejemplo, si A, B y C representan cada uno un tipo de modificación al nucleótido, el motivo alternante puede ser “ABABABABABAB…”, “AABBAABBAABB…”, “AABAABAABAAB…”, “AAABAAABAAAB…”, “AAABBBAAABBB…” o “ABCABCABCABC…”, etc.

El tipo de modificaciones contenidas en el motivo alternante pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, si A, B, C, D representan cada uno un tipo de modificación en el nucleótido, el patrón alternante, es decir, las modificaciones en cada dos nucleótidos pueden ser las mismas, pero cada una de la hebra codificante o hebra no codificante puede seleccionarse de varias posibilidades de modificaciones dentro del motivo alternante tal como “ABABAB…”, “ACACAC…” “BDBDBD…” o “CDCDCD…”, etc.

En una realización, el agente de ARNi de la invención comprende el patrón de modificación para el motivo alternante en la hebra codificante con respecto al patrón de modificación para el motivo alternante en la hebra no codificante desplazado. El desplazamiento puede ser tal que el grupo modificado de nucleótidos de la hebra codificante se corresponda con un grupo modificado de otro modo de nucleótidos de la hebra no codificante y viceversa. Por ejemplo, cuando se aparea la hebra codificante con la hebra no codificante en el dúplex de ARNbc, el motivo alternante en la hebra codificante puede empezar con “ABABAB” de 5’-3’ de la hebra y el motivo alternante en la hebra no codificante puede empezar con “BABABA” de 5’-3’ de la hebra dentro de la región de dúplex. Como otro ejemplo, el motivo

alternante en la hebra codificante puede empezar con “AABBAABB” de 5’-3’ de la hebra y el motivo alternante en la hebra no codificante puede empezar con “BBAABBAA” de 5’-3’ de la hebra dentro de la región de dúplex, de manera que haya un desplazamiento completo o parcial de los patrones de modificación entre la hebra codificante y la hebra no codificante.

En una realización, el agente de ARNi que comprende el patrón del motivo alternante de modificación de 2’-O-metilo y modificación de 2’-F en la hebra codificante tiene inicialmente un desplazamiento con respecto al patrón del motivo alternante de modificación de 2’-O-metilo y modificación de 2’-F en la hebra no codificante inicialmente, es decir, el nucleótido modificado con 2’-O-metilo en la hebra codificante aparea bases con un nucleótido modificado con 2’-F en la hebra no codificante y viceversa. La posición 1 de la hebra codificante puede empezar con la modificación de 2’-F y la posición 1 de la hebra no codificante puede empezar con la modificación 2’-O-metilo.

La introducción de uno o más motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos a la hebra codificante y/o hebra no codificante interrumpe el patrón de modificación inicial presente en la hebra codificante y/o hebra no codificante. Esta interrupción del patrón de modificación de la hebra codificante y/o no codificante introduciendo uno o más motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos a la hebra codificante y/o no codificante potencia sorprendentemente la actividad de silenciamiento génico para el gen diana.

En una realización, si el motivo de tres

modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos se introduce a cualquiera de las hebras, la modificación del nucleótido siguiente al motivo es una modificación diferente a la modificación del motivo. Por ejemplo, la porción de la secuencia que contiene el motivo es "…N_aYYYN_b…", en la que "Y" representa la modificación del motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y "N_a" y "N_b" representan una modificación al nucleótido siguiente al motivo "YYY" que es diferente de la modificación de Y, y en la que N_a y N_b pueden ser modificaciones iguales o diferentes. Alternativamente, N_a y/o N_b pueden estar presentes o ausentes cuando está presente una modificación de ala.

El agente de ARNi puede comprender además al menos un enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato. La modificación del enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato puede producirse en cualquier nucleótido de la hebra codificante o hebra no codificante o ambas hebras en cualquier posición de la hebra. Por ejemplo, la modificación del enlace internucleotídico puede producirse en cada nucleótido en la hebra codificante y/o hebra no codificante; cada modificación del enlace internucleotídico puede producirse en un patrón alternante en la hebra codificante y/o hebra no codificante; o la hebra codificante o hebra no codificante puede contener ambas modificaciones del enlace internucleotídico en un patrón alternante. El patrón alternante de la modificación del enlace internucleotídico en la hebra codificante puede ser igual o diferente de aquel de la hebra no codificante, y el patrón alternante de la modificación del enlace internucleotídico en la hebra codificante puede tener un desplazamiento con respecto al patrón alternante de la

modificación del enlace internucleotídico en la hebra no codificante.

En una realización, la ARNi comprende una modificación del enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato en la región de nucleótidos protuberantes. Por ejemplo, la región de nucleótidos protuberantes puede contener dos nucleótidos que tienen un enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato entre los dos nucleótidos. También pueden hacerse modificaciones del enlace internucleotídico para enlazar los nucleótidos protuberantes con los nucleótidos apareados terminales dentro de la región de dúplex. Por ejemplo, al menos 2, 3, 4, o todos los nucleótidos protuberantes, pueden estar enlazados mediante enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato, y opcionalmente, puede haber enlaces internucleotídicos fosforotioato o metilfosfonato adicionales que enlacen el nucleótido protuberante con un nucleótido apareado que está junto al nucleótido protuberante. Por ejemplo, puede haber al menos dos enlaces internucleotídicos fosforotioato entre los tres nucleótidos terminales, en los que dos de los tres nucleótidos son nucleótidos protuberantes, y el tercero es un nucleótido apareado junto al nucleótido protuberante. Estos tres nucleótidos terminales pueden estar en el extremo 3’ de la hebra no codificante, el extremo 3’ de la hebra codificante, el extremo 5’ de la hebra no codificante y/o el extremo 5’ de la hebra no codificante.

En una realización, los 2 nucleótidos protuberantes están en el extremo 3’ de la hebra no codificante, y hay dos enlaces internucleotídicos fosforotioato entre los tres nucleótidos terminales, en la que dos de los tres nucleótidos son los nucleótidos protuberantes, y el tercer

nucleótido es un nucleótido apareado junto al nucleótido protuberante. Opcionalmente, el agente de ARNi puede tener adicionalmente os enlaces internucleotídicos fosforotioato entre los tres nucleótidos terminales en tanto el extremo 5 5’ de la hebra codificante como en el extremo 5’ de la hebra no codificante.

En una realización, el agente de ARNi comprende desapareamiento(s) con la diana, dentro del dúplex, o combinaciones de los mismos. El desapareamiento puede 10 producirse en la región de nucleótidos protuberantes o la región de dúplex. El par de bases puede clasificarse basándose en su tendencia a promover la disociación o fusión (por ejemplo, en la energía de asociación libre o disociación de un apareamiento particular, el enfoque más 15 simple es examinar los pares en un par de bases individual, aunque también pueden usarse el vecino siguiente o análisis similares). En términos de promover la disociación: se prefiere A:U a G:C; se prefiere G:U a G:C; y se prefiere I:C a G:C (I=inosina). Se prefieren los desapareamientos, 20 por ejemplo, no canónicos o distintos de apareamientos canónicos (como se describe en cualquier parte en el presente documento) a los apareamientos canónicos (A:T, A:U, G:C); y se prefieren apareamientos que incluyen una base universal a los apareamientos canónicos.

25 En una realización, el agente de ARNi comprende al menos uno del primer 1, 2, 3, 4 o 5 pares de bases dentro de las regiones de dúplex del extremo 5’ de la hebra no codificante seleccionados independientemente del grupo de: A:U, G:U, I:C, y pares desapareados, por ejemplo, 30 apareamientos no canónicos o distintos de canónicos o apareamientos que incluyen una base universal, para promover la disociación de la hebra no codificante en el

extremo 5’ del dúplex.

En una realización, el nucleótido en la posición 1 dentro de la región de dúplex del extremo 5’ en la hebra no codificante está seleccionado del grupo que consiste en A, dA, dU, U y dT. Alternativamente, al menos uno del primer 1, 2 o 3 pares de bases dentro de la región de dúplex del extremo 5’ de la hebra no codificante es un par de bases AU. Por ejemplo, el primer par de bases dentro de la región de dúplex del extremo 5’ de la hebra no codificante es un par de bases AU.

En una realización, la secuencia de la hebra codificante puede representarse por la fórmula (I):

$$5' \; n_p\text{-}N_a\text{-}(XXX)_i\text{-}N_b\text{-}YYY\text{-}N_b\text{-}(ZZZ)_j\text{-}N_a\text{-}n_q \; 3' \quad (I)$$

en la que:

i y j son cada uno independientemente 0 o 1;

p y q son cada uno independientemente 0-6;

cada N_a representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos modificados, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos modificados;

cada n_p y n_q representan independientemente un nucleótido protuberante;

en la que Nb y Y no tienen la misma modificación; y

XXX, YYY y ZZZ representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos. Preferentemente, YYY es todos nucleótidos modificados con 2’-F.

En una realización, N_a y/o N_b comprenden modificaciones de patrón alternante.

En una realización, el motivo YYY se produce en o cerca del sitio de escisión de la hebra codificante. Por ejemplo, si el agente de ARNi tiene una región de dúplex de 17-23 nucleótidos de longitud, el motivo YYY puede producirse en o la vecindad del sitio de escisión (por ejemplo: puede producirse en las posiciones 6, 7, 8, 7, 8, 9, 8, 9, 10, 9, 10, 11, 10, 11, 12 u 11, 12, 13) de - la hebra codificante, empezando a contar desde el 1º nucleótido, desde el extremo 5’; u opcionalmente, empezando a contar en el 1º nucleótido apareado dentro de la región de dúplex, desde el extremo 5’.

En una realización, i es 1 y j es 0, o i es 0 y j es 1, o tanto i como j son 1. La hebra codificante puede, por tanto, representarse por las siguientes fórmulas:

5' n_p-N_a-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3' (Ib);

5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_a-n_q 3' (Ic); o

5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3' (Id).

Si la hebra codificante se representa por la fórmula (Ib), N_b representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o 0 nucleótidos modificados. Cada N_a puede representar independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 o 2-10 nucleótidos modificados.

Si la hebra codificante se representa como la fórmula (Ic), N_b representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o 0 nucleótidos modificados. Cada N_a puede representan independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 o 2-10 nucleótidos modificados.

Si la hebra codificante se representa como la fórmula (Id), cada N_b representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2

o 0 nucleótidos modificados. Preferentemente, N_b es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, cada N_a puede representar independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 o 2-10 nucleótidos modificados.

Cada uno de X, Y y Z puede ser igual o diferente entre sí.

En otras realizaciones, i es 0 y j es 0, y la hebra codificante puede representarse por la fórmula:

5' n_p-N_a-YYY-N_a-n_q 3' (Ia).

Si la hebra codificante se representa por la fórmula (Ia), cada N_a puede representar independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 o 2-10 nucleótidos modificados.

En una realización, la secuencia de la hebra no codificante de la ARNi puede representarse por la fórmula (II):

5' $n_{q'}$-N_a'-(Z'Z'Z')$_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-(X'X'X')$_l$-N'$_a$-n_p' 3' (II)

en la que:

k y l son cada uno independientemente 0 o 1;

p' y q' son cada uno independientemente 0-6;

cada N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos modificados, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos modificados;

cada n_p' y n_q' representan independientemente un nucleótido protuberante;

en la que N_b' y Y' no tienen la misma modificación;

y

X′X′X′, Y′Y′Y′ y Z′Z′Z′ representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos.

En una realización, N_a′ y/o N_b′ comprenden modificaciones de patrón alternante.

El motivo Y′Y′Y′ se produce en o cerca del sitio de escisión de la hebra no codificante. Por ejemplo, si el agente de ARNi tiene una región de dúplex de 17-23 nucleótidos de longitud, el motivo Y′Y′Y′ puede producirse en las posiciones 9, 10, 11;10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14; o 13, 14, 15 de la hebra no codificante, empezando a contar desde el 1º nucleótido, desde el extremo 5′; u opcionalmente, empezando a contar en el 1º nucleótido apareado dentro de la región de dúplex, desde el extremo 5′. Preferentemente, el motivo Y′Y′Y′ se produce en las posiciones 11, 12, 13.

En una realización, el motivo Y′Y′Y′ es todo nucleótidos modificados con 2′-OMe.

En una realización, k es 1 y l es 0, o k es 0 y l es 1, o tanto k como l son 1.

La hebra no codificante puede, por tanto, representarse por las siguientes fórmulas:

5' $n_{q'}$-N_a′-Z′Z′Z′-N_b′-Y′Y′Y′-N_a′-$n_{p'}$ 3' (IIb);

5' $n_{q'}$-N_a′-Y′Y′Y′-N_b′-X′X′X′-$n_{p'}$ 3' (IIc); o

5' $n_{q'}$-N_a′-Z′Z′Z′-N_b′-Y′Y′Y′-N_b′-X′X′X′-N_a′-$n_{p'}$ 3' (IId).

Si la hebra no codificante se representa por la fórmula (IIb), N_b′ representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o 0 nucleótidos modificados. Cada N_a′ representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 o 2-10 nucleótidos modificados.

Si la hebra no codificante se representa como la fórmula (IIc), N_b' representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o 0 nucleótidos modificados. Cada N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 o 2-10 nucleótidos modificados.

Si la hebra no codificante se representa como la fórmula (IId), cada N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o 0 nucleótidos modificados. Cada N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 o 2-10 nucleótidos modificados. Preferentemente, N_b es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En otras realizaciones, k es 0 y l es 0 y la hebra no codificante puede representarse por la fórmula:

5' $n_{p'}$-$N_{a'}$-Y'Y'Y'-$N_{a'}$-$n_{q'}$ 3' (Ia).

Si la hebra no codificante se representa como la fórmula (IIa), cada N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 o 2-10 nucleótidos modificados.

Cada uno de X', Y' y Z' puede ser igual o diferente entre sí.

Cada nucleótido de la hebra codificante y la hebra no codificante puede estar independientemente modificado con LNA, HNA, CeNA, 2'-metoxietilo, 2'-O-metilo, 2'-O-alilo, 2'-C-alilo, 2'-hidroxilo o 2'-flúor. Por ejemplo, cada nucleótido de la hebra codificante y la hebra no codificante está independientemente modificado con 2'-O-metilo o 2'-flúor. Cada X, Y, Z, X', Y' y Z', en particular, puede representar una modificación de 2'-O-metilo o una modificación de 2'-flúor.

En una realización, la hebra codificante del agente de ARNi puede contener el motivo YYY que se produce en las posiciones 9, 10 y 11 de la hebra cuando la región de dúplex tiene 21 nt, empezando a contar desde el 1º nucleótido desde el extremo 5', u opcionalmente, empezando a contar en el 1º nucleótido apareado dentro de la región de dúplex, desde el extremo 5'; y Y representa modificación de 2'-F. La hebra codificante puede contener adicionalmente un motivo XXX o motivos ZZZ como modificaciones de ala en el extremo opuesto de la región de dúplex; y XXX y ZZZ representan cada uno independientemente una modificación de 2'-OMe o modificación de 2'-F.

En una realización la hebra no codificante puede contener el motivo Y'Y'Y' que se produce en las posiciones 11, 12, 13 de la hebra, empezando a contar desde el 1º nucleótido desde el extremo 5', u opcionalmente, empezando a contar en el 1º nucleótido apareado dentro de la región de dúplex, desde el extremo 5'; y Y' representa modificación de 2'-O-metilo. La hebra no codificante puede contener adicionalmente un motivo X'X'X' o motivos Z'Z'Z' como modificaciones de ala en el extremo opuesto de la región de dúplex; y X'X'X' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente una modificación de 2'-OMe o modificación de 2'-F.

La hebra codificante representada por una cualquiera de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) anteriores forma un dúplex con una hebra no codificante que se representa por una cualquiera de las fórmulas (IIa), (IIb), (IIc) y (IId), respectivamente.

Por consiguiente, los agentes de ARNi para su uso en los métodos de la invención pueden comprender una hebra codificante y una hebra no codificante, teniendo cada hebra

14 a 30 nucleótidos, el dúplex de ARNi representado por la fórmula (III):

sentido: 5' n_p -N_a-$(XXX)_i$ -N_b-YYY-N_b -$(ZZZ)_j$-N_a-n_q 3'

antisentido: 3' n_p'-N_a'-$(X'X'X')_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-$(Z'Z'Z')_l$-N_a'-n_q' 5'

(III)

en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1;

p, p', q y q' son cada uno independientemente 0-6;

cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos modificados, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos modificados;

en la que

cada n_p', n_p, n_q' y n_q, cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante; y

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos.

En una realización, i es 0 y j es 0; o i es 1 y j es 0; o i es 0 y j es 1; o tanto i como j son 0; o tanto i como j son 1. En otra realización, k es 0 y l es 0; o k es 1 y l es 0; k es 0 y l es 1; o tanto k como l son 0; o tanto k como l son 1.

Combinaciones a modo de ejemplo de la hebra codificante y la hebra no codificante que forman un dúplex de ARNi incluyen las siguientes fórmulas:

5' n_p - N_a -YYY -N_a-n_q 3'

3' n_p'-N_a'-Y'Y'Y' -$N_a'n_q'$ 5'

(IIIa)

5' n_p -N_a -YYY -N_b -ZZZ -N_a-n_q 3'

3' n_p'-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-Z'Z'Z'-$N_a'n_q'$ 5'

(IIIb)

5' n_p-N_a- XXX -N_b -YYY - N_a-n_q 3'

3' n_p'-N_a'-X'X'X'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'-n_q' 5'

(IIIc)

5' n_p -N_a -XXX -N_b-YYY -N_b- ZZZ -N_a-n_q 3'

3' n_p'-N_a'-X'X'X'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-Z'Z'Z'-N_a-n_q' 5'

(IIId)

Si el agente de ARNi se representa por la fórmula (IIIa), cada N_a representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 o 2-10 nucleótidos modificados.

Si el agente de ARNi se representa por la fórmula (IIIb), cada N_b representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-10, 1-7, 1-5 o 1-4 nucleótidos modificados. Cada N_a representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 o 2-10 nucleótidos modificados.

Si el agente de ARNi se representa como la fórmula (IIIc), cada N_b, N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o 0 nucleótidos modificados. Cada N_a representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 o 2-10 nucleótidos modificados.

Si el agente de ARNi se representa como la fórmula (IIId), cada N_b, N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-

10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o 0 nucleótidos modificados. Cada N_a, N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 o 2-10 nucleótidos modificados. Cada uno de N_a, N_a', N_b y N_b' comprende independientemente modificaciones de patrón alternante.

Cada uno de X, Y y Z en las fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIId) puede ser igual o diferente entre sí.

Si el agente de ARNi se representa por la fórmula (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIId), al menos uno de los nucleótidos Y puede formar un par de bases con uno de los nucleótidos Y'. Alternativamente, al menos dos de los nucleótidos Y forman pares de bases con los nucleótidos Y' correspondientes; o los tres de los nucleótidos Y forman todos pares de bases con los nucleótidos Y' correspondientes.

Si el agente de ARNi se representa por la fórmula (IIIb) o (IIId), al menos uno de los nucleótidos Z puede formar un par de bases con uno de los nucleótidos Z'. Alternativamente, al menos dos de los nucleótidos Z forman pares de bases con los nucleótidos Z' correspondientes; o los tres de los nucleótidos Z forman todos pares de bases con los nucleótidos Z' correspondientes.

Si el agente de ARNi se representa como la fórmula (IIIc) o (IIId), al menos uno de los nucleótidos X puede formar un par de bases con uno de los nucleótidos X'. Alternativamente, al menos dos de los X nucleótidos forman pares de bases con los nucleótidos X' correspondientes; o los tres de los X nucleótidos forman todos pares de bases con los nucleótidos X' correspondientes.

En una realización, la modificación en el nucleótido Y

es diferente de la modificación en el nucleótido Y', la modificación en el nucleótido Z es diferente de la modificación en el nucleótido Z', y/o la modificación en el nucleótido X es diferente de la modificación en el nucleótido X'.

En una realización, si el agente de ARNi se representa por la fórmula (IIId), las modificaciones en N_a son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor. En otra realización, si el agente de ARNi se representa por la fórmula (IIId), las modificaciones en N_a son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor y n_p' >0 y al menos un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante enlace fosforotioato. En otra realización más, si el agente de ARNi se representa por la fórmula (IIId), las modificaciones en N_a son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor, n_p' >0 y al menos un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante enlace fosforotioato, y la hebra codificante está conjugada con uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente. En otra realización, si el agente de ARNi se representa por la fórmula (IIId), las modificaciones en N_a son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor, n_p' >0 y al menos un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante enlace fosforotioato, la hebra codificante comprende al menos un enlace fosforotioato y la hebra codificante está conjugada con uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.

En una realización, si el agente de ARNi se representa por la fórmula (IIIa), las modificaciones en N_a son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor, n_p' >0 y al menos un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante enlace fosforotioato, la hebra codificante comprende al menos un

enlace fosforotioato y la hebra codificante está conjugada con uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.

En una realización, el agente de ARNi es un multímero que contiene al menos dos dúplex representados por la fórmula (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIId), en el que los dúplex están conectados por un conector. El conector puede ser escindible o no escindible. Opcionalmente, el multímero comprende además un ligando. Cada uno de los dúplex puede dirigirse al mismo gen o a dos genes diferentes; o cada uno de los dúplex puede dirigirse al mismo gen en dos sitios diana diferentes.

En una realización, el agente de ARNi es un multímero que contiene tres, cuatro, cinco, seis o más dúplex representados por la fórmula (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIId), en el que los dúplex están conectados por un conector. El conector puede ser escindible o no escindible. Opcionalmente, el multímero comprende además un ligando. Cada uno de los dúplex puede dirigirse al mismo gen o a dos genes diferentes; o cada uno de los dúplex puede dirigirse al mismo gen en dos sitios diana diferentes.

En una realización, dos agentes de ARNi representados por la fórmula (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIId) están enlazados entre sí en el extremo 5’, y uno o ambos de los extremos 3’ y están opcionalmente conjugados con un ligando. Cada uno de los agentes puede dirigirse al mismo gen o a dos genes diferentes; o cada uno de los agentes puede dirigirse al mismo gen en dos sitios diana diferentes.

Diversas publicaciones describen agentes de ARNi multiméricos que pueden usarse en los métodos de la invención. Tales publicaciones incluyen el documento

WO2007/091269, patente de EE.UU. nº 7858769, documentos WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887 y WO2011/031520, cuyos contenidos enteros de cada uno se incorporan por este documento en el presente documento por referencia.

El agente de ARNi que contiene conjugaciones de uno o más restos de hidrato de carbono con un agente de ARNi puede optimizar una o más propiedades del agente de ARNi. En muchos casos, el resto de hidrato de carbono se unirá a una subunidad modificada del agente de ARNi. Por ejemplo, el azúcar de ribosa de una o más subunidades de ribonucleótido de un agente de ARNbc puede sustituirse con otro resto, por ejemplo, un vehículo no de hidrato de carbono (preferentemente cíclico) con el que está unido un ligando de hidrato de carbono. Una subunidad de ribonucleótido en la que el azúcar de ribosa de la subunidad se ha sustituido así se denomina en el presente documento una subunidad de modificación de sustitución de ribosa (RRMS). Un vehículo cíclico puede ser un sistema de anillos carbocíclicos, es decir, todos los átomos de anillo son átomos de carbono, o un sistema de anillos heterocíclicos, es decir, uno o más átomos del anillo pueden ser un heteroátomo, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre. El vehículo cíclico puede ser un sistema de anillos monocíclicos, o puede contener dos o más anillos, por ejemplo, anillos condensados. El vehículo cíclico puede ser un sistema de anillos completamente saturados, o puede contener uno o más dobles enlaces.

El ligando puede unirse al polinucleótido mediante un vehículo. Los vehículos incluyen (i) al menos un “punto de unión al esqueleto”, preferentemente dos “puntos de unión al esqueleto” y (ii) al menos un “punto de unión al

anclaje". Un "punto de unión al esqueleto", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo funcional, por ejemplo, un grupo hidroxilo, o generalmente, un enlace disponible para, y que es adecuado para la incorporación del vehículo en el esqueleto, por ejemplo, el esqueleto de fosfato, o fosfato modificado, por ejemplo, que contiene azufre, de un ácido ribonucleico. Un "punto de unión al anclaje" (TAP) en algunas realizaciones se refiere a un átomo del anillo constituyente del vehículo cíclico, por ejemplo, un átomo de carbono o un heteroátomo (distinto de un átomo que proporciona un punto de unión al esqueleto), que conecta un resto seleccionado. El resto puede ser, por ejemplo, un hidrato de carbono, por ejemplo monosacárido, disacárido, trisacárido, tetrasacárido, oligosacárido y polisacárido. Opcionalmente, el resto seleccionado está conectado por un anclaje intermedio al vehículo cíclico. Así, el vehículo cíclico frecuentemente incluirá un grupo funcional, por ejemplo, un grupo amino, o generalmente, proporcionará un enlace, que es adecuado para la incorporación o anclaje de otra entidad química, por ejemplo, un ligando al anillo constituyente.

Los agentes de ARNi pueden conjugarse con un ligando mediante un vehículo, en el que el vehículo puede ser grupo cíclico o grupo acíclico; preferentemente, el grupo cíclico está seleccionado de pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, [1,3]dioxolano, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, tetrahidrofurilo y decalina; preferentemente, el grupo acíclico está seleccionado de esqueleto de serinol o esqueleto de dietanolamina.

En ciertas realizaciones específicas, el agente de ARNi para su uso en los métodos de la invención es un agente seleccionado del grupo de agentes enumerados en una cualquiera de las Tablas 1, 2, 4, 5, 8, 10 y 12. En una realización, cuando el agente es un agente enumerado en la Tabla 12, el agente puede carecer de una dT terminal.

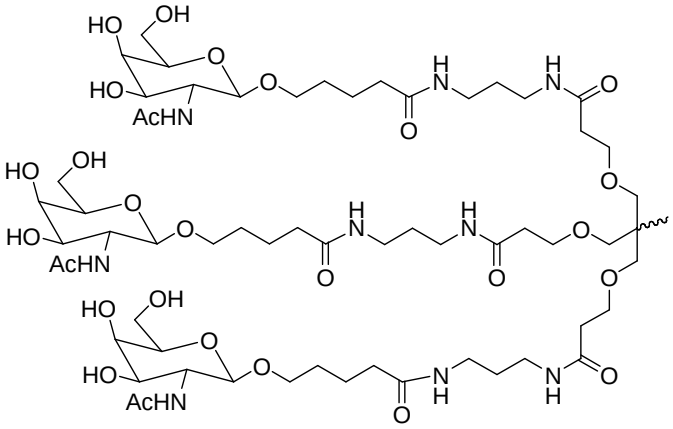
La presente invención incluye adicionalmente agentes de ARNi bicatenario que comprenden una cualquiera de las secuencias enumeradas en una cualquiera de las Tablas 1, 2, 4, 5, 8, 10 y 12 que comprenden un fosfato en 5’ o mimético de fosfato en la hebra no codificante (véase, por ejemplo, la publicación PCT n.º WO 2011005860). Además, la presente invención incluye agentes de ARNi bicatenario que comprenden una cualquiera de las secuencias enumeradas en una cualquiera de las Tablas 1, 2, 4, 5, 8, 10 y 12 que incluyen un grupo 2’-flúor en lugar de un grupo 2’-OMe en el extremo 5’ de la hebra codificante.

Estos agentes pueden comprender además un ligando.

En una realización, el agente es AD-60940 (hebra codificante: CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96; hebra no codificante: usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg).

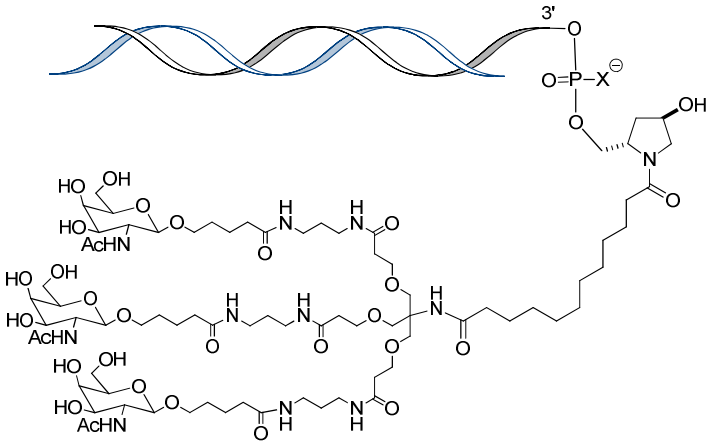
A. Ligandos

Los agentes de ARN bicatenario (ARNbc) de la invención pueden conjugarse opcionalmente con uno o más ligandos. El ligando puede unirse a la hebra codificante, hebra no codificante o ambas hebras, en el extremo 3’, extremo 5’ o ambos extremos. Por ejemplo, el ligando puede conjugarse con la hebra codificante. En realizaciones preferidas, el ligando se conjuga con el extremo 3’ de la hebra codificante. En una realización preferida, el ligando es un ligando de GalNAc. En realizaciones particularmente preferidas, el ligando es $GalNAc_3$:



.

En algunas realizaciones, el ligando, por ejemplo, ligando de GalNAc, está unido al extremo 3’ del agente de ARNi. En una realización, el agente de ARNi está conjugado con el ligando, por ejemplo, ligando de GalNAc, como se muestra en el siguiente esquema



en el que X es O o S. En una realización, X es O.

Puede acoplarse una amplia variedad de entidades a los agentes de ARNi de la presente invención. Restos preferidos son ligandos, que se acoplan, preferentemente covalentemente, tanto directa como indirectamente mediante un anclaje intermedio.

En realizaciones preferidas, un ligando altera la distribución, elección de diana o vida útil de la molécula en la que se incorpora. En realizaciones preferidas, un ligando proporciona una afinidad potenciada por una diana

seleccionada, por ejemplo, molécula, célula o tipo de célula, compartimento, receptor, por ejemplo, un compartimento celular o de órgano, tejido, órgano o región del cuerpo, como, por ejemplo, en comparación con una especie tal como un ligando. Los ligandos que proporcionan afinidad potenciada por una diana seleccionada también se llaman ligandos que eligen diana.

Algunos ligandos pueden tener propiedades endosomolíticas. Los ligandos endosomolíticos promueven la lisis del endosoma y/o transporte de la composición de la invención, o sus componentes, del endosoma al citoplasma de la célula. El ligando endosomolítico puede ser un péptido polianiónico o peptidomimético que muestra actividad de la membrana dependiente del pH y fusogenicidad. En una realización, el ligando endosomolítico asume su conformación activa a pH endosómico. La conformación "activa" es aquella conformación en la que el ligando endosomolítico promueve la lisis del endosoma y/o transporte de la composición de la invención, o sus componentes, del endosoma al citoplasma de la célula. Ligandos endosomolíticos a modo de ejemplo incluyen el péptido GALA (Subbarao *et al.*, *Biochemistry*, 1987, 26: 2964-2972), el péptido EALA (Vogel *et al.*, *J. Am. Chem. Soc*., 1996, 118: 1581-1586) y sus derivados (Turk *et al.*, *Biochem. Biophys. Acta*, 2002, 1559: 56-68). En una realización, el componente endosomolítico puede contener un grupo químico (por ejemplo, un aminoácido) que experimentará un cambio en la carga o protonación en respuesta a un cambio en el pH. El componente endosomolítico puede ser lineal o ramificado.

Los ligandos pueden mejorar las propiedades de transporte, hibridación y especificidad y también pueden

mejoran la resistencia a nucleasas del oligorribonucleótido natural o modificado resultante, o una molécula polimérica que comprenda cualquier combinación de monómeros descritos en el presente documento y/o ribonucleótidos naturales o modificados.

Los ligandos pueden incluir en general modificadores terapéuticos, por ejemplo, para potenciar la captación; compuestos de diagnóstico o grupos indicadores, por ejemplo, para monitorizar la distribución; agentes de reticulación; y restos que confieren resistencia a nucleasas. Ejemplos generales incluyen lípidos, esteroides, vitaminas, azúcares, proteínas, péptidos, poliaminas y peptidomiméticos.

Los ligandos pueden incluir una sustancia que se produce naturalmente, tal como una proteína (por ejemplo, albúmina de suero humano (HSA), lipoproteína de baja densidad (LDL), lipoproteína de alta densidad (HDL) o globulina); un hidrato de carbono (por ejemplo, un dextrano, pululano, quitina, quitosano, inulina, ciclodextrina o ácido hialurónico); o un lípido. El ligando también puede ser una molécula recombinante o sintética, tal como un polímero sintético, por ejemplo, un poliaminoácido sintético, un oligonucleótido (por ejemplo, un aptámero). Ejemplos de poliaminoácidos incluyen poliaminoácido es una polilisina (PLL), ácido poli-L-aspártico, ácido poli-L-glutámico, copolímero de estireno-anhídrido de ácido maleico, copolímero de poli(L-lactida-co-glicolida), copolímero de éter divinílico-anhídrido maleico, copolímero de N-(2-hidroxipropil)metacrilamida (HMPA), polietilenglicol (PEG), poli(alcohol vinílico) (PVA), poliuretano, poli(ácido 2-etilacrílico), polímeros de N-isopropilacrilamida o polifosfazina. Ejemplos de

poliaminas incluyen: polietilenimina, polilisina (PLL), espermina, espermidina, poliamina, pseudopéptido-poliamina, poliamina peptidomimética, poliamina dendrímera, arginina, amidina, protamina, lípido catiónico, porfirina catiónica, sal cuaternaria de una poliamina, o un péptido helicoidal alfa.

Los ligandos también pueden incluir grupos que eligen diana, por ejemplo, un agente que elige como diana célula o tejido, por ejemplo, una lectina, glucoproteína, lípido o proteína, por ejemplo, un anticuerpo, que se une a un tipo de célula especificada tal como una célula de riñón. Un grupo que elige diana puede ser una tirotropina, melanotropina, lectina, glucoproteína, proteína A tensioactiva, hidrato de carbono de mucina, lactosa multivalente, galactosa multivalente, N-acetil-galactosamina, N-acetil-glucosamina, manosa multivalente, fucosa multivalente, poliaminoácidos glucosilados, galactosa multivalente, transferrina, bisfosfonato, poliglutamato, poliaspartato, un lípido, colesterol, un esteroide, ácido biliar, folato, vitamina B12, biotina, un péptido RGD, un peptidomimético de RGD o un aptámero.

Otros ejemplos de ligandos incluyen colorantes, agentes intercalantes (por ejemplo, acridinas), reticulantes (por ejemplo, psoraleno, mitomicina C), porfirinas (TPPC4, texafirina, safirinas), hidrocarburos aromáticos policíclicos (por ejemplo, fenazina, dihidrofenazina), endonucleasas artificiales o un quelante (por ejemplo, EDTA), moléculas lipófilas, por ejemplo, colesterol, ácido cólico, ácido adamantanoacético, ácido 1-pirenobutírico, dihidrotestosterona, 1,3-bis-O(hexadecil)glicerol, grupo geraniloxihexilo, hexadecilglicerol, borneol, mentol, 1,3-propanodiol, grupo

heptadecilo, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido O3-(oleoil)litocólico, ácido O3-(oleoil)colénico, dimetoxitritilo o fenoxazina)y conjugados de péptidos (por ejemplo, péptido de Antennapedia, péptido Tat), agentes alquilantes, fosfato, amino, mercapto, PEG (por ejemplo, PEG-40K), MPEG, $[MPEG]_2$, poliamino, alquilo, alquilo sustituido, marcadores radiomarcados, enzimas, haptenos (por ejemplo, biotina), facilitadores del transporte/absorción (por ejemplo, aspirina, vitamina E, ácido fólico), ribonucleasas sintéticas (por ejemplo, imidazol, bisimidazol, histamina, agrupaciones de imidazol, conjugados de acridina-imidazol, complejos de Eu^{3+} de tetraazamacrociclos), dinitrofenilo, HRP o AP.

Los ligandos pueden ser proteínas, por ejemplo, glucoproteínas, o péptidos, por ejemplo, moléculas que tienen una afinidad específica por un co-ligando, o anticuerpos, por ejemplo, un anticuerpo, que se une a un tipo de célula especificada tal como una célula cancerosa, célula endotelial o célula ósea. Los ligandos también pueden incluir hormonas y receptores de hormonas. También pueden incluir especies no peptídicas, tales como lípidos, lectinas, hidratos de carbono, vitaminas, cofactores, lactosa multivalente, galactosa multivalente, N-acetil-galactosamina, N-acetil-glucosamina, manosa multivalente, fucosa multivalente o aptámeros. El ligando puede ser, por ejemplo, un lipopolisacárido, un activador de MAP cinasa p38, o un activador de NF-κB.

El ligando puede ser una sustancia, por ejemplo, un fármaco, que puede aumentar la captación del agente de ARNi en la célula, por ejemplo, rompiendo el citoesqueleto de la célula, por ejemplo, rompiendo los microtúbulos, microfilamentos y/o filamentos intermedios de la célula. El

fármaco puede ser, por ejemplo, taxon, vincristina, vinblastina, citocalasina, nocodazol, jasplaquinolida, latrunculina A, faloidina, swinholida A, indanocina o mioservina.

El ligando puede aumentar la captación del oligonucleótido en la célula, por ejemplo, activando una respuesta inflamatoria. Ligandos a modo de ejemplo que tendrían un efecto tal incluyen factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina-1 beta o interferón gamma.

En un aspecto, el ligando es un lípido o molécula basada en lípido. Un lípido o molécula basada en lípido tal se une preferentemente a proteína del suero, por ejemplo, albúmina de suero humano (HSA). Un ligando que se une a HSA permite la distribución del conjugado a un tejido diana, por ejemplo, un tejido diana no de riñón del cuerpo. Por ejemplo, el tejido diana puede ser el hígado, que incluye células del parénquima del hígado. Otras moléculas que pueden unirse a HSA también pueden usarse como ligandos. Por ejemplo, pueden usarse naproxeno o aspirina. Un lípido o ligando basado en lípido puede (a) aumentar la resistencia a la degradación del conjugado, (b) aumentar la elección de diana o transporte en una célula diana o membrana celular, y/o (c) puede usarse para ajustar la unión a una proteína del suero, por ejemplo, HSA.

Un ligando basado en lípido puede usarse para modular, por ejemplo, controlar la unión del conjugado a un tejido diana. Por ejemplo, será menos probable que un lípido o ligando basado en lípido que se une a HSA más fuertemente se dirija al riñón y, por tanto, será menos probable que sea eliminado del cuerpo. Puede usarse un ligando de lípido o basado en lípido que se une a HSA menos fuertemente para dirigir el conjugado al riñón.

En una realización preferida, el ligando basado en lípido se une a HSA. Preferentemente, se une a HSA con una afinidad suficiente de forma que el conjugado se distribuya preferentemente a un tejido no de riñón. Sin embargo, se prefiere que la afinidad no sea tan fuerte que la unión HSA-ligando no pueda invertirse.

En otra realización preferida, el ligando basado en lípido se une a HSA débilmente o no se une en absoluto, de forma que el conjugado se distribuirá preferentemente en el riñón. También pueden usarse otros restos que se dirigen a las células del riñón en lugar de o además del ligando basado en lípido.

En otro aspecto, el ligando es un resto, por ejemplo, una vitamina, que es captada por una célula diana, por ejemplo, una célula proliferante. Éstas son particularmente útiles para tratar trastornos caracterizados por proliferación celular no deseada, por ejemplo, de tipo maligno o no maligno, por ejemplo, células cancerosas. Vitaminas a modo de ejemplo incluyen vitamina A, E y K. Otras vitaminas a modo de ejemplo incluyen vitaminas B, por ejemplo, ácido fólico, B12, riboflavina, biotina, piridoxal u otras vitaminas o nutrientes captados por células cancerosas. También se incluyen HAS, lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL).

En otro aspecto, el ligando es un agente de permeación celular, preferentemente un agente de permeación celular helicoidal. Preferentemente, el agente es anfipático. Un agente a modo de ejemplo es un péptido tal como tat o Antennopedia. Si el agente es un péptido, puede modificarse, que incluye un peptidilmimético, invertómeros, enlaces no peptídicos o pseudo-peptídicos, y el uso de D-aminoácidos. El agente helicoidal es preferentemente un

agente helicoidal alfa, que preferentemente tiene una fase lipófila y una lipófoba.

El ligando puede ser un péptido o peptidomimético. Un peptidomimético (también denominado en el presente documento un oligopeptidomimético) es una molécula capaz de plegarse en una estructura tridimensional definida similar a un péptido natural. El resto de péptido o peptidomimético puede tener aproximadamente 5-50 aminoácidos de longitud, por ejemplo, aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 aminoácidos de longitud. Un péptido o peptidomimético puede ser, por ejemplo, un péptido de permeación celular, péptido catiónico, péptido anfipático o péptido hidrófobo (por ejemplo, que consiste principalmente de Tyr, Trp o Phe). El resto de péptido puede ser un péptido dendrímero, péptido limitado o péptido reticulado. En otra alternativa, el resto de péptido puede incluir una secuencia de translocalización de la membrana hidrófoba (MTS). Un péptido que contiene MTS hidrófoba a modo de ejemplo es RFGF que tiene la secuencia de aminoácidos AAVALLPAVLLALLAP (SEC ID Nº: 11). Un análogo de RFGF (por ejemplo, secuencia de aminoácidos AALLPVLLAAP (SEC ID Nº: 12)) que contiene una MTS hidrófoba también puede ser un resto que elige diana. El resto de péptido puede ser un péptido de “administración”, que puede llevar grandes moléculas polares que incluyen péptidos, oligonucleótidos y proteína a través de las membranas celulares. Por ejemplo, se ha encontrado que las secuencias de la proteína Tat del VIH (GRKKRRQRRRPPQ) (SEC ID Nº: 13)) y la proteína Antennapedia de *Drosophila* (RQIKIWFQNRRMKWKK) (SEC ID Nº: 14)) pueden funcionar como péptidos de administración. Un péptido o peptidomimético puede codificarse por una secuencia de ADN aleatoria, tal como un péptido

identificado de una biblioteca de expresión en fago, o biblioteca combinatoria de una perla-un compuesto (OBOC) (Lam *et al.*, *Nature*, 354:82-84, 1991). Preferentemente, el péptido o peptidomimético anclado a un agente de ARNi mediante una unidad de monómero incorporada es un péptido que elige como diana una célula tal como un péptido arginina-glicina-ácido aspártico (RGD), o mimético RGD. Un resto de péptido puede oscilar en longitud de aproximadamente 5 aminoácidos a aproximadamente 40 aminoácidos. Los restos de péptido pueden tener una modificación estructural, tal como para aumentar la estabilidad o dirigir propiedades conformacionales. Puede utilizarse cualquiera de las modificaciones estructurales descritas más adelante. Puede usarse un resto de péptido RGD para elegir como diana una célula tumoral, tal como una célula tumoral endotelial o una célula tumoral de cáncer de mama (Zitzmann *et al.*, *Cancer Res.*, 62:5139-43, 2002). Un péptido RGD puede facilitar dirigir un agente de ARNi a tumores de una variedad de otros tejidos, que incluyen el pulmón, riñón, bazo o hígado (Aoki *et al.*, *Cancer Gene Therapy* 8:783-787, 2001). Preferentemente, el péptido RGD facilitará el dirigir un agente de ARNi al riñón. El péptido RGD puede ser linear o cíclico, y puede modificarse, por ejemplo, glucosilarse o metilarse para facilitar el ser dirigido a tejidos específicos. Por ejemplo, un péptido RGD glucosilado puede administrar un agente de ARNi a una célula tumoral que expresa $\alpha_v\beta_3$ (Haubner *et al.*, *Jour. Nucl. Med.*, 42:326-336, 2001). Pueden usarse péptidos que eligen como diana marcadores enriquecidos en células proliferantes. Por ejemplo, los péptidos y peptidomiméticos que contienen RGD pueden dirigirse a células cancerosas, en particular células que

presentan una integrina. Así, podrían usarse péptidos RGD, péptidos cíclicos que contienen RGD, péptidos RGD que incluyen D-aminoácidos, además de miméticos de RGD sintéticos. Además de RGD, pueden usarse otros restos que eligen como diana el ligando de integrina. Generalmente, tales ligandos pueden usarse para controlar las células proliferantes y la angiogénesis. Conjugados preferidos de este tipo de ligando eligen como diana PECAM-1, VEGF, u otro gen de cáncer, por ejemplo, un gen de cáncer descrito en el presente documento.

Un “péptido de permeación celular” puede permear en una célula, por ejemplo, una célula microbiana, tal como una célula bacteriana o fúngica, o una célula de mamífero, tal como una célula humana. Un péptido de permeación en células microbianas puede ser, por ejemplo, un péptido lineal α-helicoidal (por ejemplo, LL-37 o Ceropin P1), un péptido que contiene enlace disulfuro (por ejemplo, α-defensina, β-defensina o bactenecina), o un péptido que contiene solo uno o dos aminoácidos dominantes (por ejemplo, PR-39 o indolicidina). Un péptido de permeación celular también puede incluir una señal de localización nuclear (NLS). Por ejemplo, un péptido de permeación celular puede ser un péptido anfipático bipartito, tal como MPG, que se deriva del dominio del péptido de fusión de gp41 del VIH-1 y NLS del antígeno T grande del SV40 (Simeoni et al., Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003).

En una realización, un péptido que elige diana puede ser un péptido α-helicoidal anfipático. Péptidos α-helicoidales anfipáticos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, cecropinas, licotoxinas, paradaxinas, buforina, CPF, péptido similar a bombinina (BLP),

catelicidinas, ceratotoxinas, péptidos de *S. clava*, péptidos antimicrobianos intestinales de pez bruja (HFIAP), magaininas, brevininas-2, dermaseptinas, melitinas, pleurocidina, péptidos de H_2A, péptidos de *Xenopus*, esculentinas-1 y caerinas. Se considerarán preferentemente varios factores para mantener la integridad de la estabilidad de la hélice. Por ejemplo, se utilizará un número máximo de residuos de estabilización de la hélice (por ejemplo, leu, ala o lys) y se utilizará un número mínimo de residuos de desestabilización de la hélice (por ejemplo, prolina, o unidades monoméricas cíclicas. Se considerará el residuo de encapuchado (por ejemplo, Gly es un residuo de encapuchado de N a modo de ejemplo y/o puede usarse amidación del extremo C para proporcionar un enlace de H adicional para estabilizar la hélice. La formación de puentes salinos entre residuos con cargas opuestas, separadas por i ± 3, o i ± 4 posiciones, puede proporcionar estabilidad. Por ejemplo, residuos catiónicos tales como lisina, arginina, homo-arginina, ornitina o histidina pueden formar puentes salinos con los residuos aniónicos glutamato o aspartato.

Ligandos de péptido y peptidomimético incluyen aquellos que tienen péptidos que se producen naturalmente o modificados, por ejemplo, péptidos D o L; péptidos α, β o γ; N-metilpéptidos; azapéptidos; péptidos que tienen uno o más enlaces amida, es decir, peptídicos, sustituidos con uno o más enlaces urea, tiourea, carbamato o sulfonilurea; o péptidos cíclicos.

El ligando que elige diana puede ser cualquier ligando que pueda dirigirse a un receptor específico. Ejemplos son: folato, GalNAc, galactosa, manosa, manosa-6P, agrupaciones de azúcares tales como agrupación de GalNAc, agrupación de

manosa, agrupación de galactosa o un aptámero. Una agrupación es una combinación de dos o más unidades de azúcar. Los ligandos que eligen diana también incluyen ligandos de receptor de integrina, ligandos de receptor de quimiocina, transferrina, biotina, ligandos de receptor de serotonina, PSMA, endotelina, GCPII, somatostatina, ligandos de LDL y HDL. Los ligandos también pueden basarse en ácido nucleico, por ejemplo, un aptámero. El aptámero puede estar sin modificar o tener cualquier combinación de modificaciones desveladas en el presente documento.

Los agentes de liberación endosómica incluyen imidazoles, poli u oligoimidazoles, PEI, péptidos, péptidos fusogénicos, policaboxilatos, policationes, oligo o policationes o aniones enmascarados, acetales, poliacetales, cetales/policetales, ortoésteres, polímeros con cargas catiónicas o aniónicas enmascaradas o desenmascaradas, dendrímeros con cargas catiónicas o aniónicas enmascaradas o desenmascaradas.

Modulador PC representa modulador farmacocinético. Moduladores PC incluyen lipófilos, ácidos biliares, esteroides, análogos de fosfolípidos, péptidos, agentes de unión a proteínas, PEG, vitaminas, etc. Moduladores PC a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, colesterol, ácidos grasos, ácido cólico, ácido litocólico, dialquilglicéridos, diacilglicérido, fosfolípidos, esfingolípidos, naproxeno, ibuprofeno, vitamina E, biotina, etc. Los oligonucleótidos que comprenden varios enlaces fosforotioato también son conocidos por unirse a proteína del suero, así, oligonucleótidos cortos, por ejemplo, oligonucleótidos de aproximadamente 5 bases, 10 bases, 15 bases o 20 bases, que comprenden múltiples enlaces fosforotioato en el esqueleto también son aceptados para la

presente invención como ligandos (por ejemplo, como agentes de modulación PC).

Además, los aptámeros que se unen a componentes del suero (por ejemplo, proteínas del suero) también son aceptados para la presente invención como ligandos moduladores PC.

Otros conjugados de ligando aceptados por la invención se describen en las solicitudes de patente de EE.UU. USSN: 10/916,185, presentada el 10 de agosto de 2004; USSN: 10/946,873, presentada el 21 de septiembre de 2004; USSN: 10/833,934, presentada el 3 de agosto de 2007; USSN: 11/115,989 presentada el 27 de abril de 2005 y USSN: 11/944,227 presentada el 21 de noviembre de 2007, que se incorporan por referencia en sus totalidades para todos los fines.

Si dos o más ligandos están presentes, los ligandos pueden todos tener las mismas propiedades, todos tener propiedades diferentes, o algunos ligandos tienen las mismas propiedades mientras que otros tienen propiedades diferentes. Por ejemplo, un ligando puede tener propiedades de elección de diana, tener actividad endosomolítica o tener propiedades de modulación PC. En una realización preferida, todos los ligandos tienen propiedades diferentes.

Los ligandos pueden acoplarse a los oligonucleótidos en diversos sitios, por ejemplo, extremo 3’, extremo 5’, y/o en una posición interna. En realizaciones preferidas, el ligando está unido a los oligonucleótidos mediante un anclaje intermedio, por ejemplo, un vehículo descrito en el presente documento. El ligando o ligando anclado puede estar presente en un monómero cuando el monómero se incorpora en la hebra en crecimiento. En algunas

realizaciones, el ligando puede incorporarse mediante acoplamiento con un monómero “precursor” después de que el monómero “precursor” se haya incorporado en la hebra en crecimiento. Por ejemplo, un monómero que tiene, por ejemplo, un anclaje terminado en amino (es decir, que no tiene ligando asociado), por ejemplo, TAP-$(CH_2)_nNH_2$ puede incorporarse en una hebra de oligonucleótido en crecimiento. En una operación posterior, es decir, después de la incorporación del monómero precursor en la hebra, un ligando que tiene un grupo electrófilo, por ejemplo, un grupo éster pentafluorofenílico o aldehído, puede unirse posteriormente al monómero precursor acoplando el grupo electrófilo del ligando al grupo nucleófilo terminal del anclaje del monómero precursor.

En otro ejemplo, puede incorporarse un monómero que tiene un grupo químico adecuado para tomar parte en la reacción de química de Click, por ejemplo, una anclaje/conector terminado en azida o alquino. En una operación posterior, es decir, después de la incorporación del monómero precursor en la hebra, un ligando que tiene grupo químico complementario, por ejemplo, un alquino o azida puede unirse al monómero precursor acoplando juntos el alquino y la azida.

Para oligonucleótidos bicatenarios, los ligandos pueden unirse a una o ambas hebras. En algunas realizaciones, un agente de ARNi bicatenario contiene un ligando conjugado con la hebra codificante. En otras realizaciones, un agente de ARNi bicatenario contiene un ligando conjugado con la hebra no codificante.

En algunas realizaciones, el ligando puede conjugarse con nucleobases, restos de azúcar o enlaces internucleosídicos de moléculas de ácidos nucleicos. La

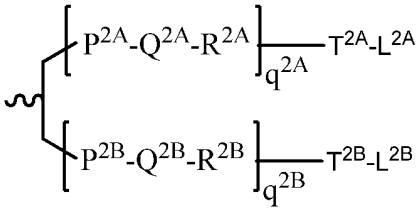
conjugación con nucleobases de purina o derivados de la misma puede producirse en cualquier posición que incluye, átomos endocíclicos y exocíclicos. En algunas realizaciones, las posiciones 2, 6, 7 u 8 de una nucleobase de purina están unidas a un resto de conjugado. La conjugación con nucleobases de pirimidina o derivados de la misma también puede producirse en cualquier posición. En algunas realizaciones, las posiciones 2, 5 y 6 de una nucleobase de pirimidina pueden estar sustituidas con un resto de conjugado. La conjugación con restos de azúcar de nucleósidos puede producirse en cualquier átomo de carbono. Átomos de carbono de ejemplo de un resto de azúcar que puede unirse a un resto de conjugado incluyen los átomos de carbono 2', 3' y 5'. La posición 1' también puede unirse a un resto de conjugado, tal como en un residuo abásico. Los enlaces internucleosídicos también pueden llevar restos de conjugado. Para enlaces que contienen fósforo (por ejemplo, fosfodiéster, fosforotioato, fosforoditioato, fosforoamidato y similares), el resto de conjugado puede unirse directamente al átomo de fósforo o a un átomo de O, N o S unido al átomo de fósforo. Para enlaces internucleosídicos que contienen amina o amida (por ejemplo, PNA), el resto de conjugado puede unirse al átomo de nitrógeno de la amina o amida o a un átomo de carbono adyacente.

Puede usarse cualquier ligando adecuado en el campo de la interferencia por ARN, aunque el ligando normalmente es un hidrato de carbono, por ejemplo, monosacárido (tal como GalNAc), disacárido, trisacárido, tetrasacárido, polisacárido.

Conectores que conjugan el ligando con el ácido nucleico incluyen aquellos tratados anteriormente. Por

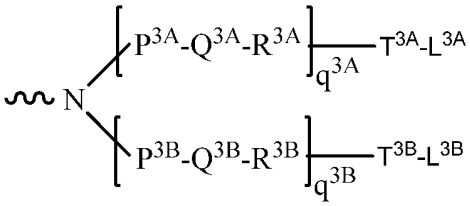
ejemplo, el ligando puede ser uno o más derivados de GalNAc (*N*-acetilglucosamina) unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.

En una realización, el ARNbc de la invención está conjugado con un conector ramificado bivalente y trivalente que incluye las estructuras mostradas en cualquiera de las fórmulas (IV) – (VII):



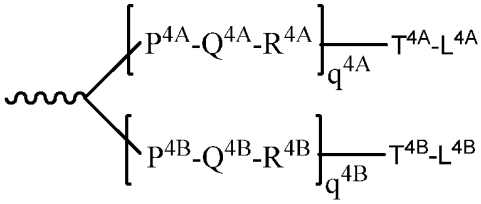
Fórmula (IV)

,



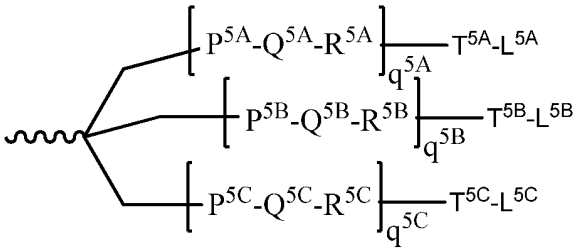
Fórmula (V)

,



Fórmula (VI)

, o



Fórmula (VII)

;

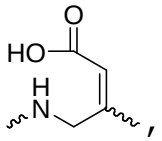
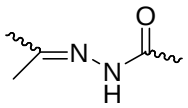
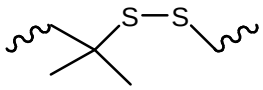
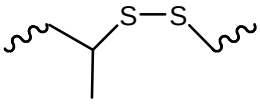
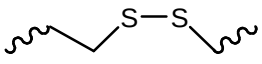
en las que:

q^{2A}, q^{2B}, q^{3A}, q^{3B}, $q4^{A}$, q^{4B}, q^{5A}, q^{5B} y q^{5C} representan independientemente para cada aparición 0-20 y en los que la unidad de repetición puede ser igual o diferente;

P^{2A}, P^{2B}, P^{3A}, P^{3B}, P^{4A}, P^{4B}, P^{5A}, P^{5B}, P^{5C}, T^{2A}, T^{2B}, T^{3A}, T^{3B}, T^{4A}, T^{4B}, T^{4A}, T^{5B}, T^{5C} están cada uno independientemente para cada aparición ausentes, son CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH_2, CH_2NH o CH_2O;

Q^{2A}, Q^{2B}, Q^{3A}, Q^{3B}, Q^{4A}, Q^{4B}, Q^{5A}, Q^{5B}, Q^{5C} están independientemente para cada aparición ausentes, son alquileno, alquileno sustituido en los que uno o más metilenos pueden interrumpirse o terminarse con uno o más de O, S, S(O), SO_2, $N(R^N)$, C(R')=C(R''), C≡C o C(O);

R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, R^{4B}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C} están cada uno independientemente para cada aparición ausentes, son NH, O, S, CH_2, C(O)O, C(O)NH, NHCH(R^a)C(O), -C(O)-CH(R^a)-NH-, CO,CH=N-O,

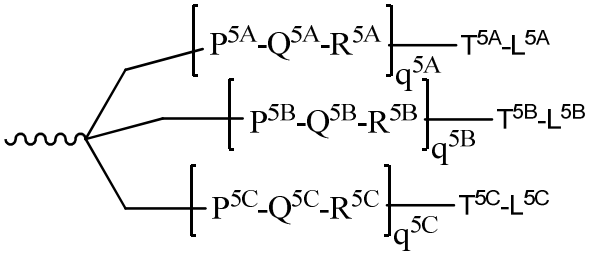






o heterociclilo;

L^{2A}, L^{2B}, L^{3A}, L^{3B}, L^{4A}, L^{4B}, L^{5A}, L^{5B} y L^{5C} representan el ligando; es decir, cada uno independientemente para cada aparición un monosacárido (tal como GalNAc), disacárido, trisacárido, tetrasacárido, oligosacárido o polisacárido; y

R^a es H o cadena lateral de aminoácido.

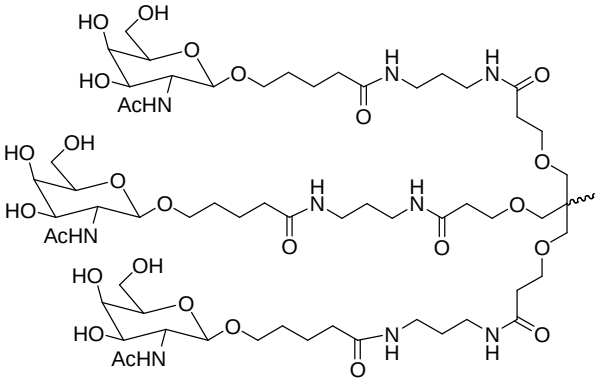
Los derivados de GalNAc de conjugación trivalentes son particularmente útiles para su uso con agentes de ARNi para inhibir la expresión de un gen diana, tal como aquellos de fórmula (VII):



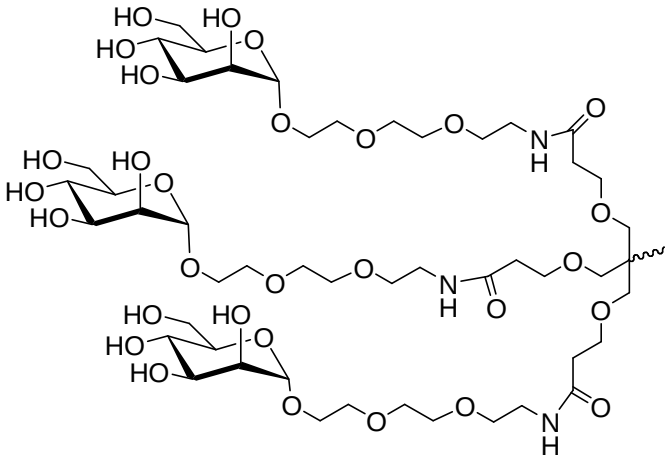
Fórmula (VII),

en la que L^{5A}, L^{5B} y L^{5C} representan un monosacárido, tal como GalNAc derivado.

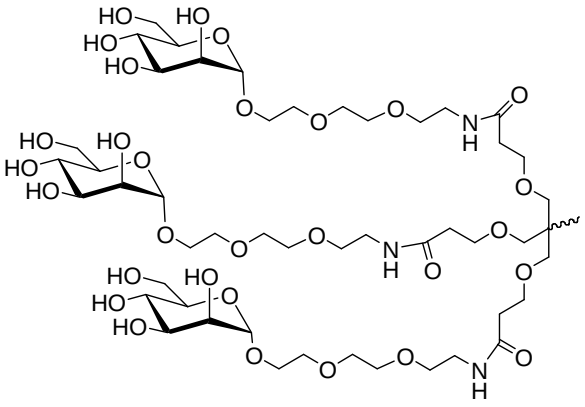
Ejemplos de grupos conectores ramificados bivalentes y trivalentes adecuados que se conjugan con derivados de GalNAc incluyen, pero no se limitan a, los siguientes compuestos:



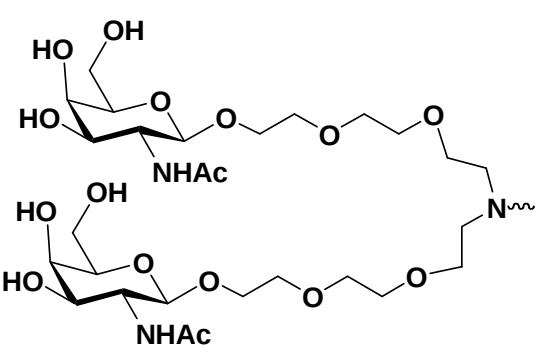
,



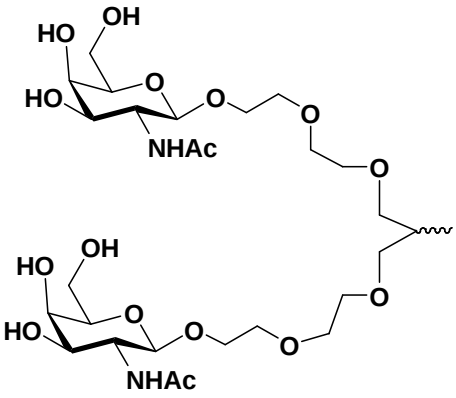
,



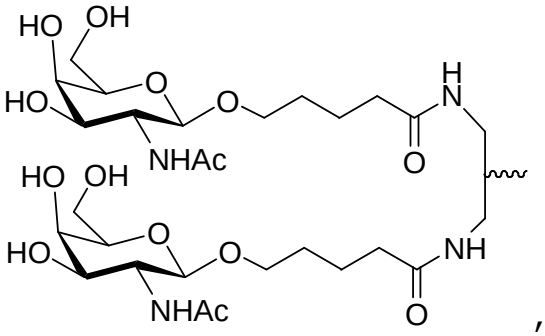
,



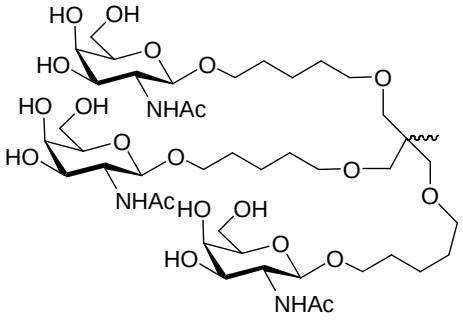
,

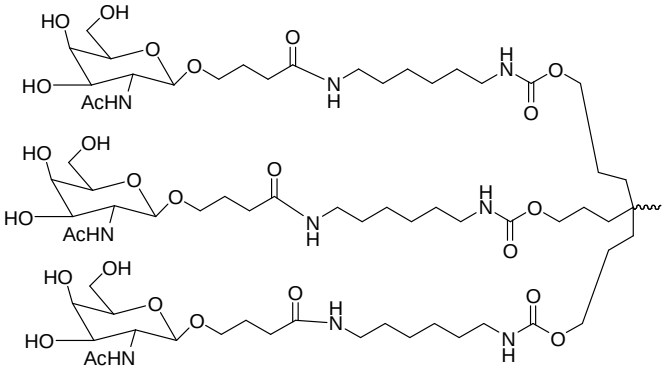


,

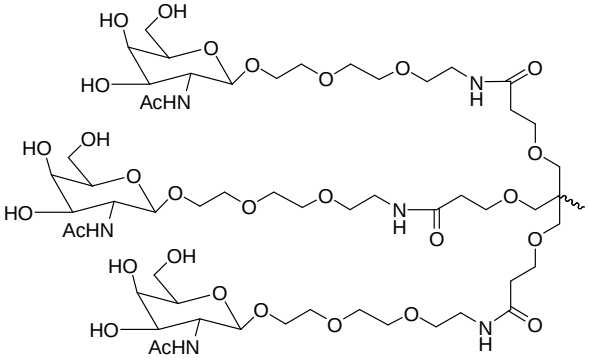


,

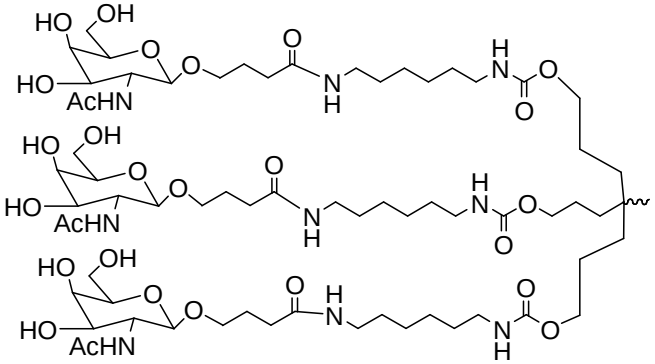




,



, o



.

5

En otras realizaciones, el agente de ARNi para su uso en los métodos de la invención es AD-59743.

III. Administración de un ARNi de la invención

La administración de un agente de ARNi de la invención a una célula, por ejemplo, una célula dentro de un sujeto, tal como un sujeto humano (por ejemplo, un sujeto en necesidad del mismo, tal como un sujeto que tiene un trastorno asociado a TMPRSS6, tal como una hemocromatosis) puede lograrse de varias formas diferentes. Por ejemplo, la administración puede realizarse poniendo en contacto una célula con un ARNi de la invención tanto *in vitro* como *in vivo*. La administración *in vivo* también puede realizarse directamente administrando una composición que comprende un ARNi, por ejemplo, un ARNbc, a un sujeto. Alternativamente, la administración *in vivo* puede realizarse indirectamente administrando uno o más vectores que codifican y dirigen la expresión del ARNi. Estas alternativas se tratan adicionalmente más adelante.

En general, puede adaptarse cualquier método de administración de una molécula de ácido nucleico (*in vitro* o *in vivo*) para su uso con un ARNi de la invención (véase, por ejemplo, Akhtar S. y Julian RL. (1992) *Trends Cell. Biol*. 2(5):139-144 y el documento WO94/02595, que se incorporan en el presente documento por referencia en sus totalidades). Para administración *in vivo*, factores a considerar con el fin de administrar una molécula de ARNi incluyen, por ejemplo, estabilidad biológica de la molécula administrada, prevención de efectos no específicos y acumulación de la molécula administrada en el tejido diana. Los efectos no específicos de un ARNi pueden minimizarse por administración local, por ejemplo, por inyección directa o implantación en un tejido o administrando

tópicamente la preparación. La administración local a un sitio de tratamiento maximiza la concentración local del agente, limita la exposición del agente a tejidos sistémicos que pueden de otro modo ser dañados por el agente o que pueden degradar el agente, y permite administrar una menor dosis total de la molécula de ARNi. Varios estudios han mostrado la inactivación satisfactoria de productos génicos cuando se administra localmente un ARNi. Por ejemplo, se mostró que la administración intraocular de un ARNbc de VEGF por inyección intravítrea en monos cinomolgos (Tolentino, MJ., *et al.* (2004) *Retina* 24:132-138) e inyecciones subretinianas en ratones (Reich, SJ., *et al.* (2003) *Mol. Vis*. 9:210-216) previnieron ambas la neovascularización en un modelo experimental de degeneración macular senil. Además, la inyección intratumoral directa de un ARNbc en ratones reduce el volumen del tumor (Pille, J., *et al.* (2005) *Mol. Ther*.11:267-274) y puede prolongar la supervivencia de ratones portadores de tumor (Kim, WJ., *et al.* (2006) *Mol. Ther*. 14:343-350; Li, S., *et al.* (2007) *Mol. Ther*. 15:515-523). La interferencia por ARN también ha mostrado éxito con la administración local al SNC por inyección directa (Dorn, G., *et al.* (2004) *Nucleic Acids* 32:e49; Tan, PH., *et al.* (2005) *Gene Ther*. 12:59-66; Makimura, H., *et al.* (2002) *BMC Neurosci*. 3:18; Shishkina, GT., *et al.* (2004) *Neuroscience* 129:521-528; Thakker, ER., *et al.* (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 101:17270-17275; Akaneya, Y., *et al.* (2005) *J. Neurophysiol*. 93:594-602) y a los pulmones por administración intranasal (Howard, KA., *et al.* (2006) *Mol. Ther*. 14:476-484; Zhang, X., *et al.* (2004) *J. Biol. Chem*. 279:10677-10684; Bitko, V., *et al.* (2005) *Nat. Med*. 11:50-55). Para administrar un ARNi sistémicamente para el

tratamiento de una enfermedad, el ARN puede modificarse o alternativamente administrarse usando un sistema de administración de fármacos; ambos métodos actúan previniendo la rápida degradación del ARNbc por endo- y exo-nucleasas *in vivo*. La modificación del ARN o el vehículo farmacéutico también puede dirigir la composición de ARNi al tejido diana y evitar efectos inespecíficos no deseables. Las moléculas de ARNi pueden modificarse por conjugación química con grupos lipófilos tales como colesterol para potenciar la captación celular y prevenir la degradación. Por ejemplo, se inyectó un ARNi dirigido contra ApoB conjugado con un resto de colesterol lipófilo sistémicamente en ratones y produjo la inactivación del ARNm de apoB en tanto el hígado como el yeyuno (Soutschek, J., *et al.* (2004) *Nature* 432:173-178). Se ha mostrado que la conjugación de un ARNi con un aptámero inhibe el crecimiento tumoral y media en la regresión tumoral en un modelo de ratón de cáncer de próstata (McNamara, JO., *et al.* (2006) *Nat. Biotechnol*. 24:1005-1015). En una realización alternativa, el ARNi puede administrarse usando sistemas de administración de fármacos tales como una nanopartícula, un dendrímero, un polímero, liposomas o un sistema de administración catiónica. Los sistemas de administración catiónica positivamente cargados facilitan la unión de una molécula de ARNi (negativamente cargada) y también potencian interacciones en la membrana celular negativamente cargada para permitir la eficaz captación de un ARNi por la célula. Lípidos catiónicos, dendrímeros o polímeros pueden tanto unirse a un ARNi, como ser inducidos para formar una vesícula o micela (véase, por ejemplo, Kim SH., *et al.* (2008) *Journal of Controlled Release* 129(2):107-116) que reviste un ARNi. La formación de

vesículas o micelas previene adicionalmente la degradación del ARNi cuando se administra sistémicamente. Métodos de preparación y administración de complejos catiónicos de ARNi están perfectamente dentro de las capacidades de un experto en la materia (véanse, por ejemplo, Sorensen, DR., et al. (2003) J. Mol. Biol 327:761-766; Verma, UN., *et al.* (2003) Clin. *Cancer Res*. 9:1291-1300; Arnold, AS *et al.* (2007) *J. Hypertens*. 25:197-205, que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad). Algunos ejemplos no limitantes de sistemas de administración de fármacos útiles para la administración sistémico de ARNi incluyen DOTAP (Sorensen, DR., *et al.* (2003), arriba; Verma, UN., *et al.* (2003), arriba), Oligofectamine, "partículas lipídicas de ácidos nucleicos sólidos" (Zimmermann, TS., *et al.* (2006) *Nature* 441:111-114), cardiolipina (Chien, PY., *et al.* (2005) *Cancer Gene Ther.* 12:321-328; Pal, A., *et al.* (2005) *Int J. Oncol*. 26:1087-1091), polietilenimina (Bonnet ME., *et al.* (2008) *Pharm. Res*. Aug 16 Publicación electrónica antes de la impresión; Aigner, A. (2006) *J. Biomed. Biotechnol*. 71659), péptidos Arg-Gly-Asp (RGD) (Liu, S. (2006) *Mol. Pharm*. 3:472-487) y poliamidoaminas (Tomalia, DA., *et al.* (2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35:61-67; Yoo, H., *et al.* (1999) *Pharm. Res*. 16:1799-1804). En algunas realizaciones, un ARNi forma un complejo con ciclodextrina para administración sistémica. Métodos para administración y composiciones farmacéuticas de ARNi y ciclodextrinas pueden encontrarse en la patente de EE.UU. nº 7,427,605, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

A. ARNi codificados por vector de la invención

El ARNi dirigido al gen TMPRSS6 puede expresarse de unidades de transcripción insertadas en vectores de ADN o

ARN (véanse, por ejemplo, Couture, A, *et al.*, *TIG.* (1996), 12:5-10; Skillern, A., *et al.*, publicación PCT internacional nº WO 00/22113, Conrad, publicación PCT internacional nº WO 00/22114, y Conrad, patente de EE.UU. nº 6,054,299). La expresión puede ser transitoria (en el orden de horas a semanas) o sostenida (semanas a meses o más), dependiendo de la construcción específica usada y el tejido diana o tipo de célula. Estos transgenes pueden introducirse como una construcción lineal, un plásmido circular o un vector viral, que puede ser un vector integrante o no integrante. El transgén también puede construirse para permitir que sea heredado como un plásmido extracromosómico (Gassmann, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92:1292).

La hebra o hebras individuales de un ARNi pueden transcribirse de un promotor en un vector de expresión. Si van a expresarse dos hebras separadas para generar, por ejemplo, un ARNbc, dos vectores de expresión separados pueden co-introducirse (por ejemplo, por transfección o infección) en una célula diana. Alternativamente, cada hebra individual de un ARNbc puede transcribirse por promotores ambos de los cuales están localizados sobre el mismo plásmido de expresión. En una realización, un ARNbc se expresa como polinucleótidos de repetición invertida unidos por una secuencia de polinucleótidos conectora de forma que el ARNbc tenga una estructura de tallo y bucle.

Los vectores de expresión de ARNi son generalmente plásmidos de ADN o vectores virales. Pueden usarse vectores de expresión compatibles con células eucariotas, preferentemente aquellos compatibles con células de vertebrado, para producir construcciones recombinantes para la expresión de un ARNi como se describe en el presente

documento. Los vectores de expresión en células eucariotas son muy conocidos en la técnica y están disponibles de varias fuentes comerciales. Normalmente, se proporcionan vectores tales que contienen sitios de restricción convenientes para la inserción del segmento de ácido nucleico deseado. La administración de vectores que expresan ARNi puede ser sistémica, tal como por administración intravenosa o intramuscular, por administración a células diana explantadas del paciente, seguido de reintroducción en el paciente, o por cualquier otro medio que permita la introducción en una célula diana deseada.

Los plásmidos de expresión de ARNi pueden transfectarse en células diana como un complejo con vehículos de lípidos catiónicos (por ejemplo, Oligofectamine) o vehículos basados en lípidos no catiónicos (por ejemplo, Transit-TKO™). La invención también contempla múltiples transfecciones de lípidos para inactivaciones mediadas por ARNi dirigidas a diferentes regiones de un ARN diana durante un periodo de una semana o más. La satisfactoria introducción de vectores en células huésped puede monitorizarse usando diversos métodos conocidos. Por ejemplo, la transfección transitoria puede señalizarse con un indicador, tal como un marcador fluorescente, tal como proteína verde fluorescente (GFP). La transfección estable de células *ex vivo* puede garantizarse usando marcadores que proveen la célula transfectada de resistencia a factores medioambientales específicos (por ejemplo, antibióticos y fármacos), tales como resistencia a higromicina B.

Sistemas de vectores virales que pueden utilizarse con los métodos y composiciones descritos en el presente

documento incluyen, pero no se limitan a, (a) vectores de adenovirus; (b) vectores de retrovirus, que incluyen, pero no se limitan a, vectores lentivirales, virus de la leucemia murina de Moloney, etc.; (c) vectores de virus adeno-asociados; (d) vectores del virus del herpes simple; (e) vectores del SV 40; (f) vectores del virus del polioma; (g) vectores del virus del papiloma; (h) vectores de picornavirus; (i) vectores del virus de la viruela tales como un ortopox, por ejemplo, vectores del virus de la variolovacuna o avipox, por ejemplo, viruela del canario o viruela aviar; y (j) un adenovirus dependiente de colaborador o de Gutless. También pueden ser ventajosos virus defectuosos en la replicación. Diferentes vectores se incorporarán o no se incorporarán en el genoma de las células. Las construcciones pueden incluir secuencias virales para la transfección, si se desea. Alternativamente, la construcción puede incorporarse en vectores capaces de replicación episómica, por ejemplo, vectores de EPV y EBV. Las construcciones para la expresión recombinante de un ARNi generalmente requerirán elementos reguladores, por ejemplo, promotores, potenciadores, etc., para garantizar la expresión del ARNi en células diana. Otros aspectos a considerar para los vectores y construcciones se describen adicionalmente más adelante.

Vectores útiles para la administración de un ARNi incluirán elementos reguladores (promotor, potenciador, etc.) suficientes para la expresión del ARNi en la célula o tejido diana deseado. Los elementos reguladores pueden elegirse para proporcionar tanto expresión constitutiva como regulada/inducible.

La expresión del ARNi puede regularse con precisión, por ejemplo, usando una secuencia reguladora inducible que

es sensible a ciertos reguladores fisiológicos, por ejemplo, niveles de glucosa circulante, u hormonas (Docherty *et al.*, 1994, *FASEB J*. 8:20-24). Tales sistemas de expresión inducibles, adecuados para el control de la expresión de ARNbc en células o en mamíferos incluyen, por ejemplo, regulación por ecdisona, por estrógeno, progesterona, tetraciclina, inductores químicos de la dimerización e isopropil-beta-D1-tiogalactopiranósido (IPTG). Un experto en la materia sería capaz de elegir la secuencia reguladora/ promotora apropiada basándose en el uso previsto del transgén de ARNi.

Pueden usarse vectores virales que contienen secuencias de ácidos nucleicos que codifican un ARNi. Por ejemplo, puede usarse un vector retroviral (véase Miller *et al.*, *Meth. Enzymol*. 217:581-599 (1993)). Estos vectores retrovirales contienen los componentes necesarios para la correcta encapsidación del genoma viral e integración en el ADN de la célula huésped. Las secuencias de ácidos nucleicos que codifican un ARNi se clonan en uno o más vectores, que facilitan la administración del ácido nucleico en un paciente. Más detalles sobre vectores retrovirales pueden encontrarse, por ejemplo, en Boesen *et al.*, *Biotherapy* 6:291-302 (1994), que describe el uso de un vector retroviral para administrar el gen mdr1 a citoblastos hematopoyéticos con el fin de hacer los citoblastos más resistentes a la quimioterapia. Otras referencias que ilustran el uso de vectores retrovirales en terapia génica son: Clowes *et al.*, *J. Clin. Invest*. 93:644-651 (1994); Kiem *et al.*, *Blood* 83:1467-1473 (1994); Salmons y Gunzberg, *Human Gene Therapy* 4:129-141 (1993); y Grossman y Wilson, *Curr. Opin. in Genetics and Devel*. 3:110-114 (1993). Vectores lentivirales contemplados para su uso

incluyen, por ejemplo, los vectores basados en el VIH descritos en las patentes de EE.UU. nº 6,143,520; 5,665,557; y 5,981,276, que se incorporan en el presente documento por referencia.

También se contemplan adenovirus para su uso en la administración de ARNi de la invención. Los adenovirus son vehículos especialmente atractivos, por ejemplo, para administrar genes a epitelios respiratorios. Los adenovirus infectan naturalmente epitelios respiratorios en los que producen una leve enfermedad. Otras dianas para los sistemas de administración basados en adenovirus son el hígado, el sistema nervioso central, células endoteliales y músculo. Los adenovirus tienen la ventaja de ser capaces de infectar células que no se dividen. Kozarsky y Wilson, *Current Opinion in Genetics and Development* 3:499-503 (1993) presentan una revisión de la terapia génica basada en adenovirus. Bout *et al.*, *Human Gene Therapy* 5:3-10 (1994) demostraron el uso de vectores de adenovirus para transferir genes a los epitelios respiratorios en monos rhesus. Otros ejemplos del uso de adenovirus en terapia génica pueden encontrarse en Rosenfeld *et al.*, *Science* 252:431-434 (1991); Rosenfeld *et al.*, *Cell* 68:143-155 (1992); Mastrangeli *et al.*, *J. Clin. Invest*. 91:225-234 (1993); publicación PCT WO94/12649; y Wang, *et al.*, *Gene Therapy* 2:775-783 (1995). Un vector de AV adecuado para expresar un ARNi caracterizado en la invención, un método para construir el vector de AV recombinante y un método para administrar el vector en células diana se describen en Xia H *et al.* (2002), *Nat. Biotech*. 20: 1006-1010.

También pueden usarse vectores de virus adeno-asociados (AAV) para la administración de un ARNi de la invención (Walsh *et al.*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med.

204:289-300 (1993); patente de EE.UU. nº 5,436,146). En una realización, el ARNi puede expresarse como dos moléculas de ARN monocatenario complementarias separadas de un vector de AAV recombinante que tiene, por ejemplo, tanto los promotores del ARN U6 o H1 como el promotor del citomegalovirus (CMV). Vectores de AAV adecuados para expresar el ARNbc caracterizado en la invención, métodos para construir el vector de AV recombinante y métodos para administrar los vectores en células diana se describen en Samulski R *et al.* (1987), *J. Virol.* 61: 3096-3101; Fisher K J *et al.* (1996), *J. Virol*, 70: 520-532; Samulski R *et al.* (1989), *J. Virol.* 63: 3822-3826; patente de EE.UU. nº 5,252,479; patente de EE.UU. nº 5,139,941; solicitud de patente internacional nº WO 94/13788; y solicitud de patente internacional nº WO 93/24641, cuyas divulgaciones enteras se incorporan en el presente documento por referencia.

Otro vector viral adecuado para la administración de un ARNi de la invención es un virus de la viruela tal como un virus de la variolovacuna, por ejemplo, una variolovacuna atenuada tal como el virus de Ankara modificado (MVA) o NYVAC, un avipox tal como la viruela aviar o la viruela del canario.

El tropismo de vectores virales puede modificarse pseudotipando los vectores con proteínas de la envuelta u otros antígenos de superficie de otros virus, o sustituyendo diferentes proteínas de la cápside viral, según convenga. Por ejemplo, pueden pseudotiparse vectores lentivirales con proteínas de la superficie del virus de la estomatitis vesicular (VSV), rabia, Ébola, Mokola y similares. Los vectores de AAV pueden prepararse para dirigirse a diferentes células manipulando por ingeniería

los vectores para expresar diferentes serotipos de proteínas de la cápside; véanse, por ejemplo, Rabinowitz J E *et al.* (2002), *J Virol* 76:791-801, cuya divulgación entera se incorpora en el presente documento por referencia.

La preparación farmacéutica de un vector puede incluir el vector en un diluyente aceptable, o puede incluir una matriz de liberación lenta en la que está incorporada el vehículo de administración del gen. Alternativamente, si el vector de administración del gen completo puede producirse intacto de células recombinantes, por ejemplo, vectores retrovirales, la preparación farmacéutica puede incluir una o más células que producen el sistema de administración del gen.

IV. Composiciones farmacéuticas de la invención

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas y formulaciones que incluyen los ARNi de la invención. En una realización, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen un ARNi, como se describe en el presente documento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen el ARNi son útiles para tratar una enfermedad o trastorno asociado a TMPRSS6, por ejemplo, hemocromatosis. Tales composiciones farmacéuticas se formulan basándose en el modo de administración. Un ejemplo es composiciones que se formulan para administración sistémica mediante administración parenteral, por ejemplo, por administración intravenosa (IV). Otro ejemplo es composiciones que se formulan para administración directa en el parénquima cerebral, por ejemplo, por infusión en el cerebro, tal como por infusión con bomba continua.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden agentes

de ARNi de la invención pueden ser, por ejemplo, disoluciones con o sin un tampón, o composiciones que contienen vehículos farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones incluyen, por ejemplo, composiciones acuosas o cristalinas, formulaciones liposómicas, formulaciones micelares, emulsiones y vectores de terapia génica.

En los métodos de la invención, el agente de ARNi puede administrarse en una disolución. Un agente de ARNi libre puede administrarse en una disolución no tamponada, por ejemplo, en solución salina o en agua. Alternativamente, el ARNip libre también puede administrarse en una disolución de tampón adecuada. La disolución de tampón puede comprender acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato, o cualquier combinación de los mismos. En una realización preferida, la disolución de tampón es solución salina tamponada con fosfato (PBS). El pH y osmolaridad de la disolución de tampón que contiene el agente de ARNi puede ajustarse de forma que sea adecuada para administración a un sujeto.

En algunas realizaciones, la disolución de tampón comprende además un agente para controlar la osmolaridad de la disolución, de forma que la osmolaridad se mantenga en un valor deseado, por ejemplo, a los valores fisiológicos del plasma humano. Solutos que puede añadirse a la disolución de tampón para controlar la osmolaridad incluyen, pero no se limitan a, proteínas, péptidos, aminoácidos, polímeros no metabolizados, vitaminas, iones, azúcares, metabolitos, ácidos orgánicos, lípidos o sales. En algunas realizaciones, el agente para controlar la osmolaridad de la disolución es una sal. En ciertas realizaciones, el agente para controlar la osmolaridad de la disolución es cloruro sódico o cloruro de potasio.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse en dosificaciones suficientes para inhibir la expresión de un gen TMPRSS6. En general, una dosis adecuada de un ARNi de la invención estará en el intervalo de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 200.0 miligramos por kilogramo de peso corporal del receptor por día, generalmente en el intervalo de aproximadamente 1 a 50 mg por kilogramo de peso corporal por día. Por ejemplo, el ARNbc puede administrarse a aproximadamente 0.01 mg/kg, aproximadamente 0.05 mg/kg, aproximadamente 0.5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 1.5 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 7 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 9 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg o aproximadamente 50 mg/kg por dosis única.

Por ejemplo, el agente de ARNi, por ejemplo, ARNbc, puede administrarse a una dosis de aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, o aproximadamente 10 mg/kg. Valores e intervalos intermedios a los valores citados también pretenden ser parte de la presente invención.

En otra realización, el agente de ARNi, por ejemplo,

ARNbc, se administra a una dosis de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 0.25 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 0.5 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 0.75 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/mg, aproximadamente 1.5 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 2 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 2.5 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 3 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 3.5 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 4 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 4.5 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 7.5 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 15 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 30 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 35 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 40 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 45 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 0.1 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 0.25 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 0.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 0.75 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 1 a aproximadamente 45 mg/mg, aproximadamente 1.5 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 2 a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 2.5 a

aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 3 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 3.5 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 4 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 4.5 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 5 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 7.5 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 10 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 15 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 20 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 20 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 25 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 25 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 30 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 35 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 40 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 0.1 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 0.25 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 0.5 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 0.75 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 1 a
aproximadamente 40 mg/mg, aproximadamente 1.5 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 2 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 2.5 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 3 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 3.5 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 4 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 4.5 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 5 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 7.5 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 10 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 15 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 20 a

aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 20 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 25 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 25 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 30 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 35 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 0.1 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 0.25 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 0.5 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 0.75 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 1 a
aproximadamente 30 mg/mg, aproximadamente 1.5 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 2 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 2.5 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 3 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 3.5 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 4 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 4.5 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 5 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 7.5 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 10 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 15 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 20 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 20 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 25 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 0.1 a
aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 0.25 a
aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 0.5 a
aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 0.75 a
aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 1 a
aproximadamente 20 mg/mg, aproximadamente 1.5 a
aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 2 a
aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 2.5 a

aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 3 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 3.5 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 4 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 4.5 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 7.5 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 10 a aproximadamente 20 mg/kg, o aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mg/kg. Valores e intervalos intermedios a los valores citados también pretenden ser parte de la presente invención.

Por ejemplo, el agente de ARNi, por ejemplo, ARNbc, puede administrarse a una dosis de aproximadamente 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, o aproximadamente 10 mg/kg. Valores e intervalos intermedios a los valores citados también pretenden ser parte de la presente invención.

En otra realización, el agente de ARNi, por ejemplo, ARNbc, se administra a una dosis de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 0.75 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/mg, aproximadamente 1.5 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 2 a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 2.5 a

aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 3 a
aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 3.5 a
aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 4 a
aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 4.5 a
aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 5 a
aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 7.5 a
aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 10 a
aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 15 a
aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 20 a
aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 20 a
aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 25 a
aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 25 a
aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 30 a
aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 35 a
aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 40 a
aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 45 a
aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 0.5 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 0.75 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 1 a
aproximadamente 45 mg/mg, aproximadamente 1.5 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 2 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 2.5 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 3 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 3.5 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 4 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 4.5 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 5 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 7.5 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 10 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 15 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 20 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 20 a

aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 25 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 25 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 30 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 35 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 40 a
aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 0.5 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 0.75 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 1 a
aproximadamente 40 mg/mg, aproximadamente 1.5 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 2 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 2.5 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 3 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 3.5 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 4 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 4.5 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 5 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 7.5 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 10 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 15 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 20 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 20 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 25 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 25 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 30 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 35 a
aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 0.5 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 0.75 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 1 a
aproximadamente 30 mg/mg, aproximadamente 1.5 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 2 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 2.5 a
aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 3 a

aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 3.5 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 4 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 4.5 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 7.5 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 15 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 20 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 20 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 25 a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 0.5 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 0.75 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/mg, aproximadamente 1.5 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 2 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 2.5 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 3 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 3.5 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 4 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 4.5 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 7.5 a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 10 a aproximadamente 20 mg/kg, o aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mg/kg. En una realización, el ARNbc se administra a una dosis de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg. Valores e intervalos intermedios a los valores citados también pretenden ser parte de la presente invención.

Por ejemplo, los sujetos pueden administrarse con una cantidad terapéutica de ARNi, tal como aproximadamente 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7,

1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 31, 32, 33, 34, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, o aproximadamente 50 mg/kg. Valores e intervalos intermedios a los valores citados también pretenden ser parte de la presente invención.

En ciertas realizaciones, por ejemplo, cuando una composición de la invención comprende un ARNbc como se describe en el presente documento y un lípido, los sujetos pueden administrarse con una cantidad terapéutica de ARNi, tal como aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 0.2 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 0.2 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 0.3 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 0.3 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 0.4 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 0.4 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 0.5 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg,

aproximadamente 0.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 1.5 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 1.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg a aproximadamente 2.5 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 3.5 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 4.5 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 4.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 5.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 6.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 7 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 7.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 8.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 9 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o aproximadamente 9.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Valores e intervalos intermedios a los valores citados también pretenden ser parte de la presente invención.

Por ejemplo, el ARNbc puede administrarse a una dosis de aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3. 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6,

5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, o aproximadamente 10 mg/kg. Valores e intervalos intermedios a los valores citados también pretenden ser parte de la presente invención.

En ciertas realizaciones de la invención, por ejemplo, cuando un agente de ARNi bicatenario incluye modificaciones (por ejemplo, uno o más motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, que incluyen un motivo tal en o cerca del sitio de escisión de la diana), seis enlaces fosforotioato y un ligando, un agente tal se administra a una dosis de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.5 mg/kg, aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.4 mg/kg, aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.3 mg/kg, aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.2 mg/kg, aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.1 mg/kg, aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 0.09 mg/kg, aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 0.08 mg/kg, aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 0.07 mg/kg, aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 0.06 mg/kg, aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 0.05 mg/kg, aproximadamente 0.02 a aproximadamente 0.5 mg/kg, aproximadamente 0.02 a aproximadamente 0.4 mg/kg, aproximadamente 0.02 a aproximadamente 0.3 mg/kg, aproximadamente 0.02 a aproximadamente 0.2 mg/kg, aproximadamente 0.02 a aproximadamente 0.1 mg/kg, aproximadamente 0.02 mg/kg a aproximadamente 0.09 mg/kg, aproximadamente 0.02 mg/kg a aproximadamente 0.08 mg/kg, aproximadamente 0.02 mg/kg a aproximadamente 0.07 mg/kg, aproximadamente 0.02 mg/kg a

aproximadamente 0.06 mg/kg, aproximadamente 0.02 mg/kg a aproximadamente 0.05 mg/kg, aproximadamente 0.03 a aproximadamente 0.5 mg/kg, aproximadamente 0.03 a aproximadamente 0.4 mg/kg, aproximadamente 0.03 a aproximadamente 0.3 mg/kg, aproximadamente 0.03 a aproximadamente 0.2 mg/kg, aproximadamente 0.03 a aproximadamente 0.1 mg/kg, aproximadamente 0.03 mg/kg a aproximadamente 0.09 mg/kg, aproximadamente 0.03 mg/kg a aproximadamente 0.08 mg/kg, aproximadamente 0.03 mg/kg a aproximadamente 0.07 mg/kg, aproximadamente 0.03 mg/kg a aproximadamente 0.06 mg/kg, aproximadamente 0.03 mg/kg a aproximadamente 0.05 mg/kg, aproximadamente 0.04 a aproximadamente 0.5 mg/kg, aproximadamente 0.04 a aproximadamente 0.4 mg/kg, aproximadamente 0.04 a aproximadamente 0.3 mg/kg, aproximadamente 0.04 a aproximadamente 0.2 mg/kg, aproximadamente 0.04 a aproximadamente 0.1 mg/kg, aproximadamente 0.04 mg/kg a aproximadamente 0.09 mg/kg, aproximadamente 0.04 mg/kg a aproximadamente 0.08 mg/kg, aproximadamente 0.04 mg/kg a aproximadamente 0.07 mg/kg, aproximadamente 0.04 mg/kg a aproximadamente 0.06 mg/kg, aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.5 mg/kg, aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.4 mg/kg, aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.3 mg/kg, aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.2 mg/kg, aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.1 mg/kg, aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 0.09 mg/kg, aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 0.08 mg/kg, o aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 0.07 mg/kg. Valores e intervalos intermedios a los anteriores valores citados también pretenden ser parte de la presente invención, por ejemplo, el agente de ARNi puede administrarse al sujeto a una dosis

de aproximadamente 0.015 mg/kg a aproximadamente 0.45 mg/mg.

Por ejemplo, el agente de ARNi, por ejemplo, agente de ARNi en una composición farmacéutica, puede administrarse a una dosis de aproximadamente 0.01 mg/kg, 0.0125 mg/kg, 0.015 mg/kg, 0.0175 mg/kg, 0.02 mg/kg, 0.0225 mg/kg, 0.025 mg/kg, 0.0275 mg/kg, 0.03 mg/kg, 0.0325 mg/kg, 0.035 mg/kg, 0.0375 mg/kg, 0.04 mg/kg, 0.0425 mg/kg, 0.045 mg/kg, 0.0475 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.0525 mg/kg, 0.055 mg/kg, 0.0575 mg/kg, 0.06 mg/kg, 0.0625 mg/kg, 0.065 mg/kg, 0.0675 mg/kg, 0.07 mg/kg, 0.0725 mg/kg, 0.075 mg/kg, 0.0775 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.0825 mg/kg, 0.085 mg/kg, 0.0875 mg/kg, 0.09 mg/kg, 0.0925 mg/kg, 0.095 mg/kg, 0.0975 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.125 mg/kg, 0.15 mg/kg, 0.175 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.225 mg/kg, 0.25 mg/kg, 0.275 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.325 mg/kg, 0.35 mg/kg, 0.375 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.425 mg/kg, 0.45 mg/kg, 0.475 mg/kg, o aproximadamente 0.5 mg/kg. Valores intermedios a los anteriores valores citados también pretenden ser parte de la presente invención.

La composición farmacéutica puede administrarse una vez al día, o el ARNi puede administrarse como dos, tres o más sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo del día o incluso usando infusión continua o administración mediante una formulación de liberación controlada. En ese caso, el ARNi contenido en cada sub-dosis debe ser correspondientemente más pequeño con el fin de lograr la dosificación diaria total. La unidad de dosificación también puede calcularse para la administración durante varios días, por ejemplo, usando una formulación de liberación sostenida convencional que proporciona liberación sostenida del ARNi durante un periodo de varios días. Las formulaciones de liberación sostenida son muy

conocidas en la técnica y son particularmente útiles para la administración de agentes en un sitio particular, tal como podría usarse con los agentes de la presente invención. En esta realización, la unidad de dosificación contiene un múltiplo correspondiente de la dosis diaria.

En otras realizaciones, una dosis única de las composiciones farmacéuticas pueden ser de larga duración, tal que las dosis posteriores se administren en intervalos de no más de 3, 4 o 5 días, o en intervalos de no más de 1, 2, 3 o 4 semanas. En algunas realizaciones de la invención, una dosis única de las composiciones farmacéuticas de la invención se administra una vez por semana. En otras realizaciones de la invención, una dosis única de las composiciones farmacéuticas de la invención se administra cada dos meses.

El experto apreciará que ciertos factores pueden influir en la dosificación y momento adecuado requerido para tratar eficazmente un sujeto, que incluyen, pero no se limitan a, la gravedad de la enfermedad o trastorno, tratamientos previos, la salud general y/o edad del sujeto, y otras enfermedades presentes. Además, el tratamiento de un sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición puede incluir un único tratamiento o una serie de tratamientos. Pueden hacerse cálculos estimados de dosificaciones eficaces y semividas *in vivo* para los ARNi individuales englobados por la invención usando metodologías convencionales o basándose en pruebas *in vivo* usando un modelo animal apropiado, como se describe en cualquier parte en el presente documento.

Los avances en la genética del ratón han generado varios modelos de ratón para el estudio de diversas enfermedades humanas, tales como un trastorno asociado a

sobrecarga de hierro que se beneficiaría de la reducción en la expresión de TMPRSS6. Tales modelos pueden usarse para las pruebas *in vivo* del ARNi, además de para determinar una dosis terapéuticamente eficaz. Modelos de ratón adecuados se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, el ratón Th3/+ talasémico como un modelo de β-talasemia (Douet *et al.*, *Am. J. Pathol.* (2011), 178(2):774-83), el ratón inactivado en HFE como un modelo de hemocromatosis hereditaria (Zhou *et al.* (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 85:2492-2497); un ratón Uros(mut248) como un modelo de porfiria eritropoyética congénita (Ged *et al.* (2006) *Genomics*, 87(1):84-92).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse de varias formas que dependen de si se desea tratamiento local o sistémico y del área que va a tratarse. La administración puede ser tópica (por ejemplo, por un parche transdérmico), pulmonar, por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, que incluye por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica, oral o parenteral. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intrarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; subdérmica, por ejemplo, mediante un dispositivo implantado; o intracraneal, por ejemplo, por administración intraparenquimatosa, intratecal o intraventricular.

El ARNi puede administrarse de un modo para elegir como diana un tejido particular, tal como el hígado (por ejemplo, los hepatocitos del hígado).

Composiciones farmacéuticas y formulaciones para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios,

esprays, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o aceitosas, espesantes y similares. También pueden ser útiles preservativos recubiertos, guantes y similares. Formulaciones tópicas adecuadas incluyen aquellas en las que los ARNi caracterizados en la invención están en mezcla con un agente de administración tópica tal como lípidos, liposomas, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, esteroides, agentes quelantes y tensioactivos. Lípidos y liposomas adecuados incluyen neutros (por ejemplo, dioleoilfosfatidiletanolamina DOPE, dimiristoilfosfatidilcolina DMPC, diestearoilfosfatidilcolina) negativos (por ejemplo, dimiristoilfosfatidilglicerol DMPG) y catiónicos (por ejemplo, dioleoiltetrametilaminopropilo DOTAP y dioleoilfosfatidiletanolamina DOTMA). Los ARNi caracterizados en la invención pueden estar encapsulados dentro de liposomas o pueden formar complejos con los mismos, en particular con liposomas catiónicos. Alternativamente, los ARNi pueden complejarse con lípidos, en particular con lípidos catiónicos. Ácidos grasos y ésteres adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido araquidónico, ácido oleico, ácido eicosanoico, ácido láurico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido linolénico, dicaprato, tricaprato, monooleína, dilaurina, 1-monocaprato de glicerilo, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, una acilcarnitina, una acilcolina, o un éster de alquilo C_{1-20} (por ejemplo, miristato de isopropilo IPM), monoglicérido, diglicérido o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos). Las formulaciones tópicas se describen en detalle en la patente de EE.UU. nº 6,747,014,

que se incorpora en el presente documento por referencia.

A. Formulaciones de ARNi que comprenden ensamblajes moleculares membranosos

Un ARNi para su uso en las composiciones y métodos de la invención puede formularse para la administración en un ensamblaje molecular membranoso, por ejemplo, un liposoma o una micela. Como se usa en el presente documento, el término “liposoma” se refiere a una vesícula compuesta de lípidos anfifílicos dispuestos en al menos una bicapa, por ejemplo, una bicapa o una pluralidad de bicapas. Los liposomas incluyen vesículas unilaminares y multilaminares que tienen una membrana formada de un material lipófilo y un interior acuoso. La porción acuosa contiene la composición de ARNi. El material lipófilo aísla el interior acuoso de un exterior acuoso, que normalmente no incluye la composición de ARNi, aunque puede en algunos ejemplos. Los liposomas son útiles para la transferencia y administración de principios activos al sitio de acción. Debido a que la membrana liposómica es estructuralmente similar a las membranas biológicas, cuando los liposomas se aplican a un tejido, la bicapa liposómica se fusiona con la bicapa de las membranas celulares. A medida que progresa la fusión del liposoma y la célula, el contenido acuoso interno que incluye el ARNi se administra a la célula en la que el ARNi puede unirse específicamente a un ARN diana y puede mediar en el ARNi. En algunos casos, los liposomas también son específicamente elegidos como diana, por ejemplo, para dirigir el ARNi a tipos de células particulares.

Un liposoma que contiene un agente de ARNi puede prepararse mediante una variedad de métodos. En un ejemplo, el componente de lípido de un liposoma se disuelve en un detergente de manera que se formen micelas con el

componente de lípido. Por ejemplo, el componente de lípido puede ser un lípido catiónico anfipático o conjugado de lípido. El detergente puede tener una alta concentración micelar crítica y puede ser no iónico. Detergentes a modo de ejemplo incluyen colato, CHAPS, octilglucósido, desoxicolato y lauroilsarcosina. Entonces, la preparación de agente de ARNi se añade a las micelas que incluyen el componente de lípido. Los grupos catiónicos en el lípido interaccionan con el agente de ARNi y condensan alrededor del agente de ARNi para formar un liposoma. Después de la condensación, el detergente se elimina, por ejemplo, por diálisis, dando una preparación liposómica de agente de ARNi.

Si fuera necesario un compuesto de vehículo que ayudara en la condensación, puede añadirse durante la reacción de condensación, por ejemplo, por adición controlada. Por ejemplo, el compuesto de vehículo puede ser un polímero distinto de un ácido nucleico (por ejemplo, espermina o espermidina). El pH también puede ajustarse para favorecer la condensación.

Métodos para producir vehículos de administración de polinucleótidos estables, que incorporan un complejo de polinucleótido/lípido catiónico como componentes estructurales del vehículo de administración, se describen adicionalmente en, por ejemplo, el documento WO 96/37194, cuyo contenido entero se incorpora en el presente documento por referencia. La formación de liposomas también puede incluir uno o más aspectos de métodos a modo de ejemplo descritos en Felgner, P. L. *et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 8:7413-7417, 1987; patente de EE.UU. nº 4,897,355; patente de EE.UU. nº 5,171,678; Bangham, *et al. M. Mol. Biol*. 23:238, 1965; Olson, *et al. Biochim. Biophys. Acta*

557:9, 1979; Szoka, *et al. Proc. Natl. Acad. Sci*. 75: 4194, 1978; Mayhew, et al. *Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984; Kim, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 728:339, 1983; y Fukunaga, *et al. Endocrinol.* 115:757, 1984. Las técnicas comúnmente usadas para preparar agregados de lípidos de tamaño apropiado para su uso como vehículos de administración incluyen sonicación y congelación-descongelación más extrusión (véase, por ejemplo, Mayer, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 858:161, 1986). Puede usarse microfluidización cuando se deseen agregados coherentemente pequeños (50 a 200 nm) y relativamente uniformes (Mayhew, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984). Estos métodos se adaptan fácilmente para envasar preparaciones de agente de ARNi en liposomas.

Los liposomas se clasifican en dos amplias clases. Los liposomas catiónicos son liposomas positivamente cargados que interaccionan con las moléculas negativamente cargadas de ácidos nucleicos para formar un complejo estable. El complejo de ácido nucleico/liposoma positivamente cargado se une a la superficie celular negativamente cargada y se internaliza en un endosoma. Debido al pH ácido dentro del endosoma, los liposomas se rompen, liberando su contenido al citoplasma celular (Wang *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun*., 1987, 147, 980-985).

Los liposomas que son sensibles al pH o están negativamente cargados atrapan ácidos nucleicos en vez de complejarse con ellos. Como tanto el ácido nucleico como el lípido están similarmente cargados, se produce repulsión en vez de formación de complejos. Sin embargo, algo del ácido nucleico queda atrapado dentro del interior acuoso de estos liposomas. Se han usado liposomas sensibles al pH para administrar ácidos nucleicos que codifican el gen timidina

cinasa a monocapas de células en cultivo. La expresión del gen exógeno se detectó en las células diana (Zhou *et al.*, *Journal of Controlled Release*, 1992, 19, 269-274).

Un tipo principal de composición liposómica incluye fosfolípidos distintos de fosfatidilcolina naturalmente derivada. Pueden formarse composiciones de liposomas neutras, por ejemplo, a partir de dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC) o dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC). Generalmente se forman composiciones de liposomas aniónicos a partir de dimiristoilfosfatidilglicerol, mientras que los liposomas fusogénicos aniónicos se forman principalmente a partir de dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE). Otro tipo de composición liposómica se forma a partir de fosfatidilcolina (FC) tal como, por ejemplo, FC de soja y FC de huevo. Otro tipo se forma a partir de mezclas de fosfolípido y/o fosfatidilcolina y/o colesterol.

Ejemplos de otros métodos para introducir liposomas en células *in vitro* e *in vivo* incluyen la patente de EE.UU. nº 5,283,185; la patente de EE.UU. nº 5,171,678; documentos WO 94/00569; WO 93/24640; WO 91/16024; Felgner, *J. Biol. Chem.* 269:2550, 1994; Nabel, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:11307, 1993; Nabel, *Human Gene Ther.* 3:649, 1992; Gershon, *Biochem*. 32:7143, 1993; y Strauss *EMBO J.* 11:417, 1992.

También se han examinado sistemas liposómicos no iónicos para determinar su utilidad en la administración de fármacos a la piel, en particular sistemas que comprenden tensioactivo no iónico y colesterol. Se usaron formulaciones liposómicas no iónicas que comprenden Novasome™ I (dilaurato de glicerilo/colesterol/polioxietilen-10-estearil éter) y Novasome™ II (diestearato de

glicerilo/colesterol/polioxietilen-10-estearil éter) para administrar ciclosporina A en la dermis de piel de ratón. Los resultados indicaron que tales sistemas liposómicos no iónicos fueron eficaces en facilitar la deposición de ciclosporina A en diferentes capas de la piel (Hu *et al. S.T.P. Pharma. Sci.*, 1994, 4(6) 466).

Los liposomas también incluyen liposomas "estéricamente estabilizados", un término que, como se usa en el presente documento, se refiere a liposomas que comprenden uno o más lípidos especializados que, cuando se incorporan en liposomas, producen vidas útiles en circulación potenciadas con respecto a liposomas que carecen de tales lípidos especializados. Ejemplos de liposomas estéricamente estabilizados son aquellos en los que parte de la porción del lípido formador de vesícula del liposoma (A) comprende uno o más glicolípidos, tales como monosialoganglíosido G_{M1}, o (B) se derivatiza con uno o más polímeros hidrófilos, tales como un resto de polietilenglicol (PEG). Aunque no se desea ceñirse a teoría particular alguna, se cree en la materia que, al menos para los liposomas estéricamente estabilizados que contienen gangliósidos, esfingomielina, o lípidos derivatizados con PEG, la potenciada semivida en circulación de estos liposomas estéricamente estabilizados se deriva de una captación reducida en células del sistema reticuloendotelial (RES) (Allen *et al.*, *FEBS Letters*, 1987, 223, 42; Wu *et al.*, *Cancer Research*, 1993, 53, 3765).

Se conocen en la técnica diversos liposomas que comprenden uno o más glicolípidos. Papahadjopoulos *et al.* (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1987, 507, 64) informaron de la capacidad del monosialoganglíosido G_{M1}, sulfato de galactocerebrósido y fosfatidilinositol para mejorar las

semividas en sangre de liposomas. Estos hallazgos se expusieron por Gabizon *et al.* (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1988, 85, 6949). La patente de EE.UU. nº 4,837,028 y el documento WO 88/04924, ambos por Allen *et al.*, desvelan liposomas que comprenden (1) esfingomielina y (2) el ganglósido G_{M1} o un éster de sulfato de galactocerebrósido. La patente de EE.UU. nº 5,543,152 (Webb *et al.*) desvela liposomas que comprenden esfingomielina. En el documento WO 97/13499 (Lim *et al.*) se desvelan liposomas que comprenden 1,2-sn-dimiristoilfosfatidilcolina.

En una realización, se usan liposomas catiónicos. Los liposomas catiónicos poseen la ventaja de poder fusionarse con la membrana celular. Se recogen liposomas no catiónicos, aunque no pueden fusionarse tan eficazmente con la membrana plasmática, por macrófagos *in vivo* y pueden usarse para administrar agentes de ARNi a macrófagos.

Ventajas adicionales de los liposomas incluyen: los liposomas obtenidos de fosfolípidos naturales son biocompatibles y biodegradables; los liposomas pueden incorporar un amplio intervalo de agua y fármacos solubles en lípidos; los liposomas pueden proteger agentes de ARNi encapsulados en sus compartimentos internos del metabolismo y la degradación (Rosoff, en “Pharmaceutical Dosage Forms”, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, volumen 1, p. 245). Consideraciones importantes en la preparación de formulaciones de liposomas son la carga de la superficie del lípido, tamaño de las vesículas y el volumen acuoso de los liposomas.

Puede usarse un lípido catiónico sintético positivamente cargado, cloruro de N-[1-(2,3-dioleiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA), para formar pequeños liposomas que interaccionan espontáneamente

con ácido nucleico para formar complejos de lípido-ácido nucleico que pueden fusionarse con los lípidos negativamente cargados de las membranas celulares de células de cultivo de tejido, produciendo la administración de agente de ARNi (véase, por ejemplo, Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8:7413-7417, 1987 y la patente de EE.UU. nº 4,897,355 para una descripción de DOTMA y su uso con ADN).

Puede usarse un análogo de DOTMA, 1,2-bis(oleoiloxi)-3-(trimetilamoniaco)propano (DOTAP), en combinación con un fosfolípido para formar vesículas de complejación con ADN. Lipofectin™ de Bethesda Research Laboratories, Gaithersburg, Md.) es un agente eficaz para la administración de ácidos nucleicos altamente aniónicos en células de cultivo de tejido vivas que comprenden liposomas de DOTMA positivamente cargados que interaccionan espontáneamente con polinucleótidos negativamente cargados para formar complejos. Si se usan suficientes liposomas positivamente cargados, la carga neta en los complejos resultantes también es positiva. Los complejos positivamente cargados preparados de esta forma se unen espontáneamente a superficies celulares negativamente cargadas, se fusionan con la membrana plasmática y liberan eficazmente ácidos nucleicos funcionales a, por ejemplo, células de cultivo de tejido. Otro lípido catiónico comercialmente disponible, 1,2-bis(oleoiloxi)-3,3-(trimetilamoniaco)propano (“DOTAP”) (Boehringer Mannheim, Indianápolis, Indiana), se diferencia de DOTMA en que los restos de oleoílo están enlazados por enlaces éster, en vez de éter.

Otros compuestos de lípidos catiónicos informados incluyen aquellos que se han conjugado con una variedad de

restos que incluyen, por ejemplo, carboxiespermina que se ha conjugado con uno de los dos tipos de lípidos e incluye compuestos tales como dioctaoleoilamida de 5-carboxiespermilglicina (“DOGS”) (Transfectam™, Promega, Madison, Wisconsin) y 5-carboxiespermil-amida de dipalmitoilfosfatidiletanolamina (“DPPES”) (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 5,171,678).

Otro conjugado de lípido catiónico incluye la derivatización del lípido con colesterol (“DC-Chol”) que se ha formulado en liposomas en combinación con DOPE (véase, Gao, X. y Huang, L., *Biochim. Biophys. Res. Commun*. 179:280, 1991). Se ha informado que la lipopolilisina, preparada conjugando polilisina con DOPE, es eficaz para la transfección en presencia de suero (Zhou, X. et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1065:8, 1991). Para ciertas líneas celulares, se dice que estos liposomas que contienen lípidos catiónicos conjugados presentan menor toxicidad y proporcionan transfección más eficaz que las composiciones que contienen DOTMA. Otros productos de lípido catiónico comercialmente disponibles incluyen DMRIE y DMRIE-HP (Vical, La Jolla, California) y Lipofectamine (DOSPA) (Life Technology, Inc., Gaithersburg, Maryland). Otros lípidos catiónicos adecuados para la administración de oligonucleótidos se describen en los documentos WO 98/39359 y WO 96/37194.

Las formulaciones liposómicas son particularmente aptas para administración tópica, los liposomas presentan varias ventajas con respecto a otras formulaciones. Tales ventajas incluyen efectos secundarios reducidos relacionados con la alta absorción sistémica del fármaco administrado, elevada acumulación del fármaco administrado en la diana deseada y la capacidad de administrar agente de

ARNi en la piel. En algunas implementaciones, los liposomas se usan para administrar agente de ARNi a células epidérmicas y también para potenciar la penetración de agente de ARNi en tejidos dérmicos, por ejemplo, en piel. Por ejemplo, los liposomas pueden aplicarse apicalmente. Se ha documentado la administración tópica de fármacos formulados como liposomas a la piel (véase, *por ejemplo*, Weiner *et al., Journal of Drug Targeting,* 1992, vol. 2,405-410 y du Plessis *et al., Antiviral Research*, 18, 1992, 259-265; Mannino, R. J. y Fould-Fogerite, S., *Biotechniques* 6:682-690, 1988; Itani, T. *et al. Gene* 56:267-276. 1987; Nicolau, C. *et al. Meth. Enz.* 149:157-176, 1987; Straubinger, R. M. y Papahadjopoulos, D. *Meth. Enz*. 101:512-527, 1983; Wang, C. Y. y Huang, L., P*roc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:7851-7855, 1987).

También se han examinado sistemas liposómicos no iónicos para determinar su utilidad en la administración de fármacos a la piel, en particular sistemas que comprenden tensioactivo no iónico y colesterol. Se usaron formulaciones liposómicas no iónicas que comprenden Novasome I (dilaurato de glicerilo/colesterol/polioxietilen-10-estearil éter) y Novasome II (diestearato de glicerilo/ colesterol/polioxietilen-10-estearil éter) para administrar un fármaco a la dermis de piel de ratón. Tales formulaciones con agente de ARNi son útiles para tratar un trastorno dermatológico.

Los liposomas que incluyen ARNi pueden hacerse altamente deformables. Tal deformabilidad puede permitir que los liposomas penetren a través de poros que son más pequeños que el radio promedio del liposoma. Por ejemplo, los transfersomas son un tipo de liposomas deformables. Los

transferosomas pueden prepararse añadiendo activadores del borde superficial, normalmente tensioactivos, a una composición liposómica convencional. Los transfersomas que incluyen agente de ARNi pueden administrarse, por ejemplo, subcutáneamente por infección con el fin de administrar agente de ARNi a queratinocitos en la piel. Con el fin de cruzar intacta la piel de mamífero, las vesículas de lípidos deben pasar a través de una serie de poros finos, cada uno con un diámetro inferior a 50 nm, bajo la influencia de un gradiente transdérmico adecuado. Además, debido a las propiedades del lípido, estos transfersomas pueden ser auto-optimizantes (adaptables a la forma de los poros, por ejemplo, en la piel), auto-reparadores y frecuentemente pueden llegar a sus dianas sin fragmentarse, y frecuentemente se auto-cargan.

Otras formulaciones aceptadas para la presente invención se describen en las solicitudes provisionales de Estados Unidos nº de serie 61/018,616, presentada el 2 de enero de 2008; 61/018,611, presentada el 2 de enero de 2008; 61/039,748, presentada el 26 de marzo de 2008; 61/047,087, presentada el 22 de abril de 2008 y 61/051,528, presentada el 8 de mayo de 2008. La solicitud PCT nº PCT/US2007/080331, presentada el 3 de octubre de 2007, también describe formulaciones que son aceptadas para la presente invención.

Los transfersomas son todavía otro tipo de liposomas, y son agregados de lípidos altamente deformables que son candidatos atractivos para vehículos de administración de fármaco. Los transfersomas pueden describirse como gotitas de lípido que son tan altamente deformables que son fácilmente capaces de penetrar a través de los poros que son más pequeños que la gotita. Los transfersomas son

adaptables al entorno en el que se usan, por ejemplo, son auto-optimizantes (adaptables a la forma de los poros, por ejemplo, en la piel), auto-reparadores, frecuentemente pueden llegar a sus dianas sin fragmentarse, y frecuentemente se auto-cargan. Para preparar transfersomas es posible añadir activadores del borde superficial, normalmente tensioactivos, a una composición liposómica convencional. Se han usado transfersomas para administrar albúmina de suero a la piel. Se ha mostrado que la administración mediada por transfersomas de albúmina de suero es tan eficaz como la inyección subcutánea de una disolución que contiene albúmina de suero.

Los tensioactivos encuentran una amplia aplicación en formulaciones tales como emulsiones (incluyendo microemulsiones) y liposomas. La forma más común de clasificar y ordenar las propiedades de los muchos tipos diferentes de tensioactivos, tanto naturales como sintéticos, es por el uso del equilibrio hidrófilo/lipófilo (HLB). La naturaleza del grupo hidrófilo (también conocido como la “cabeza”) proporciona el medio más útil para clasificar los diferentes tensioactivos usados en formulaciones (Rieger, en Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285).

Si la molécula de tensioactivo no está ionizada, se clasifica como un tensioactivo no iónico. Los tensioactivos no iónicos encuentran una amplia aplicación en productos farmacéuticos y cosméticos y pueden usarse durante un amplio intervalo de valores de pH. En general, sus valores de HLB oscilan de 2 a aproximadamente 18 dependiendo de su estructura. Los tensioactivos no iónicos incluyen ésteres no iónicos tales como ésteres de etilenglicol, ésteres de propilenglicol, ésteres de glicerilo, ésteres de

poliglicerilo, ésteres de sorbitano, ésteres de sacarosa y ésteres etoxilados. También están incluidas en esta clase alcanolamidas no iónicas y éteres tales como etoxilatos de alcoholes grasos, alcoholes propoxilados y polímeros de bloques etoxilados/propoxilados. Los tensioactivos de polioxietileno son los miembros más populares de la clase de tensioactivos no iónicos.

Si la molécula de tensioactivo lleva una carga negativa cuando se disuelve o dispersa en agua, el tensioactivo se clasifica como aniónico. Los tensioactivos aniónicos incluyen carboxilatos tales como jabones, lactilatos de acilo, acilamidas de aminoácidos, ésteres de ácido sulfúrico tales como sulfatos de alquilo y sulfatos de alquilo etoxilados, sulfonatos tales como alquilbencenosulfonatos, isetionatos de acilo, tauratos de acilo y sulfosuccinatos, y fosfatos. Los miembros más importantes de la clase de tensioactivos aniónicos son los sulfatos de alquilo y los jabones.

Si la molécula de tensioactivo lleva una carga positiva cuando se disuelve o dispersa en agua, el tensioactivo se clasifica como catiónico. Tensioactivos catiónicos incluyen sales de amonio cuaternario y aminas etoxiladas. Las sales de amonio cuaternario son los miembros más usados de esta clase.

Si la molécula de tensioactivo tiene la capacidad de llevar tanto una carga positiva como negativa, el tensioactivo se clasifica como anfótero. Los tensioactivos anfóteros incluyen derivados de ácido acrílico, alquilamidas sustituidas, N-alquilbetaínas y fosfatidas.

Se ha revisado el uso de tensioactivos en medicamentos, formulaciones y en emulsiones (Rieger, en Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York,

N.Y., 1988, p. 285).

El ARNi para su uso en los métodos de la invención también puede proporcionarse como formulaciones micelares. Las “micelas” se definen en el presente documento como un tipo particular de ensamblaje molecular en el que moléculas anfipáticas están dispuestas en una estructura esférica tal que todas las porciones hidrófobas de las moléculas estén dirigidas hacia adentro, dejando las porciones hidrófilas en contacto con la fase acuosa circundante. Existe la disposición contraria si el entorno es hidrófobo.

Una formulación micelar mixta adecuada para la administración mediante membranas transdérmicas puede prepararse mezclando una disolución acuosa de la composición de ARNip, un sulfato de alquilo C_8 a C_{22} de metal alcalino y un compuesto formador de micelas. Compuestos formadores de micelas a modo de ejemplo incluyen lecitina, ácido hialurónico, sales farmacéuticamente aceptables de ácido hialurónico, ácido glicólico, ácido láctico, extracto de camomila, extracto de pepino, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, monooleína, monooleatos, monolauratos, aceite de borraja, aceite de onagra, mentol, trihidroxioxocolanilglicina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, glicerina, poliglicerina, lisina, polilisina, trioleína, éteres de polioxietileno y análogos de los mismos, polidocanol alquil éteres y análogos de los mismos, quenodesoxicolato, desoxicolato, y mezclas de los mismos. Los compuestos formadores de micelas pueden añadirse al mismo tiempo o después de la adición del sulfato de alquilo de metal alcalino. Se formarán micelas mixtas con sustancialmente cualquier tipo

de mezcla de los componentes, pero mezcla vigorosa, con el fin de proporcionar micelas de tamaño más pequeño.

En un método, se prepara una primera composición micelar que contiene la composición de ARNip y al menos el sulfato de alquilo de metal alcalino. A continuación, la primera composición micelar se mezcla con al menos tres compuestos formadores de micelas para formar una composición micelar mixta. En otro método, la composición micelar se prepara mezclando la composición de ARNip, el sulfato de alquilo de metal alcalino y al menos uno de los compuestos formadores de micelas, seguido de la adición de los restantes compuestos formadores de micelas, con mezcla vigorosa.

Puede añadirse fenol y/o m-cresol a la composición micelar mixta para estabilizar la formulación y proteger contra el crecimiento bacteriano. Alternativamente, puede añadirse fenol y/o m-cresol con los componentes formadores de micelas. También puede añadirse un agente isotónico tal como glicerina después de la formación de la composición micelar mixta.

Para la administración de la formulación micelar como espray, la formulación puede ponerse en un dispensador de aerosol y el dispensador se carga con un propulsor. El propulsor, que está bajo presión, está en forma líquida en el dispensador. Las relaciones de los componentes se ajustan de manera que las fases acuosa y de propulsor sean una, es decir, hay una fase. Si hay dos fases, es necesario agitar el dispensador antes de dispensar una porción del contenido, por ejemplo, mediante una válvula de dosificación. La dosis dispensada de agente farmacéutico es expulsada de la válvula de dosificación en un fino espray.

Los propulsores pueden incluir clorofluorocarburos que contienen hidrógeno, fluorocarburos que contienen hidrógeno, éter dimetílico y éter dietílico. En ciertas realizaciones puede usarse HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano).

Las concentraciones específicas de los componentes esenciales pueden determinarse por experimentación relativamente directa. Para absorción mediante las cavidades bucales, es frecuentemente deseable aumentar, por ejemplo, al menos el doble o triple, la dosificación para mediante inyección o administración mediante el tubo gastrointestinal.

B. Partículas de lípido

Los ARNi, por ejemplo, ARNbc de la invención pueden estar completamente encapsulados en una formulación de lípido, por ejemplo, una LNP, u otra partícula de ácido nucleico-lípido.

Como se usa en el presente documento, el término “LNP” se refiere a una partícula de ácido nucleico-lípido estable. Las LNP contienen un lípido catiónico, un lípido no catiónico y un lípido que previene la agregación de la partícula (por ejemplo, un conjugado de PEG-lípido). Las LNP son extremadamente útiles para aplicaciones sistémicas, ya que presentan vidas útiles en circulación prolongadas tras la inyección intravenosa (i.v.) y se acumulan en sitios distales (por ejemplo, sitios físicamente separados del sitio de administración). Las LNP incluyen “pSPLP”, que incluyen un complejo de agente de condensación-ácido nucleico encapsulado como se expone en la publicación PCT nº WO 00/03683. Las partículas de la presente invención normalmente tienen un diámetro medio de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 150 nm, más normalmente

aproximadamente 60 nm a aproximadamente 130 nm, más normalmente aproximadamente 70 nm a aproximadamente 110 nm, lo más normalmente aproximadamente 70 nm a aproximadamente 90 nm, y son sustancialmente no tóxicas. Además, los ácidos nucleicos, cuando están presentes en las partículas de ácido nucleico-lípido de la presente invención, son resistentes en disolución acuosa a la degradación con una nucleasa. Las partículas de ácido nucleico-lípido y su método de preparación se desvelan en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 5,976,567; 5,981,501; 6,534,484; 6,586,410; 6,815,432; publicación de EE.UU. nº 2010/0324120 y publicación PCT nº WO 96/40964.

En una realización, la relación de lípido con respecto a fármaco (relación masa/masa) (por ejemplo, relación de lípido con respecto a ARNbc) estará en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 50:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 25:1, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 15:1, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, o aproximadamente 6:1 a aproximadamente 9:1. También se contempla que intervalos intermedios a los intervalos anteriormente citados son parte de la invención.

El lípido catiónico puede ser, por ejemplo, cloruro de N,N-dioleil-N,N-dimetilamonio (DODAC), bromuro de N,N-diestearil-N,N-dimetilamonio (DDAB), cloruro de N-(1-(2,3-dioleoiloxi)propil)-N,N,N-trimetilamonio (DOTAP), cloruro de N-(1-(2,3-dioleiloxi)propil)-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA), N,N-dimetil-2,3-dioleiloxi)propilamina (DODMA), 1,2-dilinoleiloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLinDMA), l,2-dilinoleniloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLenDMA), 1,2-dilinoleilcarbamoiloxi-3-dimetilaminopropano (DLin-C-DAP),

1,2-dilinoleioxi-3-(dimetilamino)acetoxipropano (DLin-DAC), 1,2-dilinoleioxi-3-morfolinopropano (DLin-MA), 1,2-dilinoleoil-3-dimetilaminopropano (DLinDAP), 1,2-dilinoleiltio-3-dimetilaminopropano (DLin-S-DMA), 1-linoleoil-2-linoleiloxi-3-dimetilaminopropano (DLin-2-DMAP), sal de cloruro de 1,2-dilinoleiloxi-3-trimetilaminopropano (DLin-TMA.Cl), sal de cloruro de 1,2-dilinoleoil-3-trimetilaminopropano (DLin-TAP.Cl), 1,2-dilinoleiloxi-3-(N-metilpiperazino)propano (DLin-MPZ), o 3-(N,N-dilinoleilamino)-1,2-propanodiol (DLinAP), 3-(N,N-dioleilamino)-1,2-propanodio (DOAP), 1,2-dilinoleiloxo-3-(2-N,N-dimetilamino)etoxipropano (DLin-EG-DMA), l,2-dilinoleniloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLinDMA), 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminometil-[1,3]-dioxolano (DLin-K-DMA) o análogos de los mismos, (3aR,5s,6aS)-N,N-dimetil-2,2-di((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienil)tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-amina (ALN100), 4-(dimetilamino)butanoato de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ilo (MC3), 1,1'-(2-(4-(2-((2-(bis(2-hidroxidodecil)amino)etil)(2-hidroxidodecil)amino)etil)piperazin-1-il)etilazanodiil)didodecan-2-ol (Tech G1), o una mezcla de los mismos. El lípido catiónico puede comprender de aproximadamente el 20 % en moles a aproximadamente el 50 % en moles o aproximadamente el 40 % en moles del lípido total presente en la partícula.

En otra realización, el compuesto 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano puede usarse para preparar nanopartículas de lípido-ARNip. La síntesis de 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano se describe en la solicitud de patente provisional de Estados Unidos número 61/107,998 presentada el 23 de octubre de 2008, que

se incorpora en el presente documento por referencia.

En una realización, la partícula de lípido-ARNip incluye 40 % de 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano: 10 % de DSPC: 40 % de colesterol: 10 % de PEG-C-DOMG (porcentaje en moles) con un tamaño de partícula de 63.0 ± 20 nm y una de relación de ARNip/lípido de 0.027.

El lípido ionizable/no catiónico puede ser un lípido aniónico o un lípido neutro que incluye, pero no se limita a, diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dioleoil-fosfatidiletanolamina (DOPE), palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC), palmitoiloleoilfosfatidiletanolamina (POPE), 4-(N-maleimidometil)-ciclohexano-l-carboxilato de dioleoil-fosfatidiletanolamina (DOPE-mal), dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE), dimiristoilfosfoetanolamina (DMPE), diestearoil-fosfatidil-etanolamina (DSPE), 16-O-monometil-PE, 16-O-dimetil-PE, 18-1-trans-PE, 1-estearoil-2-oleoil-fosfatidiletanolamina (SOPE), colesterol, o una mezcla de los mismos. El lípido no catiónico puede ser de aproximadamente el 5 % en moles a aproximadamente el 90 % en moles, aproximadamente 10 % en moles, o aproximadamente el 58 % en moles si se incluye colesterol, del contenido de lípido total en la partícula.

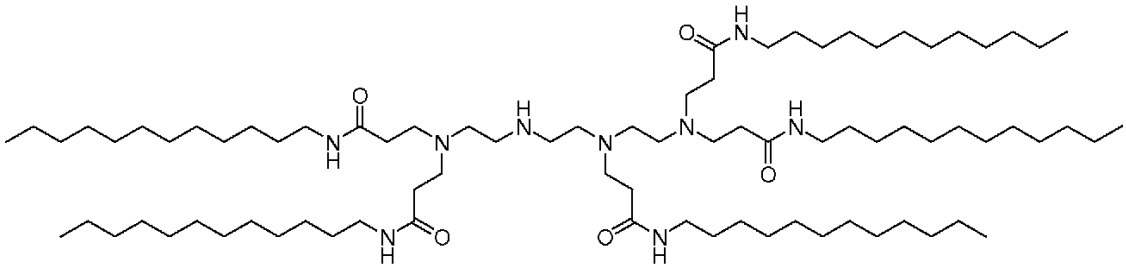
El lípido conjugado que inhibe la agregación de partículas puede ser, por ejemplo, un polietilenglicol (PEG)-lípido que incluye, sin limitación, un PEG-diacilglicerol (DAG), un PEG-dialquiloxipropilo (DAA), un PEG-fosfolípido, una PEG-ceramida (Cer), o una mezcla de

los mismos. El conjugado PEG-DAA puede ser, por ejemplo, un PEG-dilauriloxipropilo (Ci_2), un PEG-dimiristiloxipropilo (Ci_4), un PEG-dipalmitiloxipropilo (Ci_6) o un PEG-diestеariloxipropilo ($C]_8$). El lípido conjugado que previene la agregación de partículas puede ser del 0 % en moles a aproximadamente el 20 % en moles o aproximadamente el 2 % en moles del lípido total presente en la partícula.

En algunas realizaciones, la partícula de ácido nucleico-lípido incluye colesterol a, por ejemplo, aproximadamente el 10 % en moles a aproximadamente el 60 % en moles o aproximadamente el 48 % en moles del lípido total presente en la partícula.

En una realización, el lipidoide ND98·4HCl (MW 1487) (véase la solicitud de patente de EE.UU. nº 12/056,230, presentada el 26/03/2008, que se incorpora en el presente documento por referencia), colesterol (Sigma-Aldrich) y PEG-ceramida C16 (Avanti Polar Lipids) pueden usarse para preparar nanopartículas de lípido-ARNbc (es decir, partículas de LNP01). Pueden prepararse disoluciones madre de cada uno en etanol del siguiente modo: ND98, 133 mg/ml; colesterol, 25 mg/ml, PEG-ceramida C16, 100 mg/ml. Las disoluciones madre de ND98, colesterol y PEG-ceramida C16 pueden entonces combinarse en una relación molar, por ejemplo, 42:48:10. La disolución de lípido combinada puede mezclarse con ARNbc acuoso (por ejemplo, en acetato sódico a pH 5) de forma que la concentración de etanol final sea de aproximadamente el 35-45 % y la concentración de acetato sódico final sea aproximadamente 100-300 mM. Las nanopartículas de lípido-ARNbc normalmente se forman espontáneamente tras la mezcla. Dependiendo de la distribución deseada del tamaño de partícula, la mezcla de nanopartículas resultante puede extruirse a través de una

membrana de policarbonato (por ejemplo, corte de 100 nm) usando, por ejemplo, una prensa extrusora de cilindro térmico, tal como la prensa extrusora Lipex (Northern Lipids, Inc). En algunos casos, puede omitirse la etapa de extrusión. La eliminación de etanol y el intercambio de tampón simultáneo pueden llevarse a cabo, por ejemplo, por diálisis o filtración de flujo tangencial. El tampón puede intercambiarse con, por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato (PBS) a aproximadamente pH 7, por ejemplo, aproximadamente pH 6.9, aproximadamente pH 7.0, aproximadamente pH 7.1, aproximadamente pH 7.2, aproximadamente pH 7.3, o aproximadamente pH 7.4.



Isómero I de ND98

Fórmula 1

Las formulaciones de LNP01 se describen, por ejemplo, en la publicación de solicitud internacional nº WO 2008/042973, que se incorpora por este documento por referencia.

Formulaciones de lípido-ARNbc a modo de ejemplo adicionales se describen en la Tabla A.

Tabla A.

	Lípido ionizable/catiónico	**Conjugado de lípido catiónico/lípido no catiónico/colesterol/PEG-lípido Relación de lípido:ARNip**

	Lípido ionizable/catiónico	**Conjugado de lípido catiónico/lípido no catiónico/colesterol/PEG-lípido Relación de lípido:ARNip**
LNP-1	l,2-Dilinoleniloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/colesterol/PEG-cDMA (57.1/7.1/34.4/1.4) Lípido:ARNip ~ 7:1
2-XTC	2,2-Dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (XTC)	XTC/DPPC/colesterol/PEG-cDMA 57.1/7.1/34.4/1.4 Lípido:ARNip ~ 7:1
LNP05	2,2-Dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (XTC)	XTC/DSPC/colesterol/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 Lípido:ARNip ~ 6:1
LNP06	2,2-Dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (XTC)	XTC/DSPC/colesterol/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 Lípido:ARNip ~ 11:1
LNP07	2,2-Dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (XTC)	XTC/DSPC/colesterol/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, Lípido:ARNip ~ 6:1
LNP08	2,2-Dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (XTC)	XTC/DSPC/colesterol/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, Lípido:ARNip ~ 11:1
LNP09	2,2-Dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (XTC)	XTC/DSPC/colesterol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 Lípido:ARNip 10:1

	Lípido ionizable/catiónico	**Conjugado de lípido catiónico/lípido no catiónico/colesterol/PEG-lípido Relación de lípido:ARNip**
LNP10	(3aR,5s,6aS)-N,N-dimetil-2,2-di((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienil)tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-amina (ALN100)	ALN100/DSPC/colesterol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 Lípido:ARNip 10:1
LNP11	4-(Dimetilamino)butanoato de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ilo (MC3)	MC-3/DSPC/colesterol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 Lípido:ARNip 10:1
LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(bis(2-hidroxidodecil)amino)etil)(2-hidroxidodecil)amino)etil)piperazin-1-il)etilazanodiil)didodecan-2-ol (Tech G1)	Tech G1/DSPC/colesterol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 Lípido:ARNip 10:1
LNP13	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 Lípido:ARNip: 33:1
LNP14	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 40/15/40/5 Lípido:ARNip: 11:1
LNP15	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG 50/10/35/4.5/0.5 Lípido:ARNip: 11:1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 Lípido:ARNip: 7:1

	Lípido ionizable/catiónico	Conjugado de lípido catiónico/lípido no catiónico/colesterol/PEG-lípido Relación de lípido:ARNip
LNP17	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 Lípido:ARNip: 10:1
LNP18	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 Lípido:ARNip: 12:1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/35/5 Lípido:ARNip: 8:1
LNP20	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DPG 50/10/38.5/1.5 Lípido:ARNip: 10:1
LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 Lípido:ARNip: 7:1
LNP22	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 Lípido:ARNip: 10:1

DSPC: diestearoilfosfatidilcolina

DPPC: dipalmitoilfosfatidilcolina

PEG-DMG: PEG-didimiristoilglicerol (C14-PEG, o PEG-C14) (PEG con peso en moles promedio de 2000)

PEG-DSG: PEG-diestirilglicerol (C18-PEG, o PEG-C18) (PEG con peso en moles promedio de 2000)

PEG-cDMA: PEG-carbamoil-1,2-dimiristiloxipropilamina (PEG con peso en moles promedio de 2000)

LNP (l,2-dilinoleniloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLinDMA)) que comprende formulaciones descritas en la

publicación internacional nº WO2009/127060, presentada el 15 de abril de 2009, que se incorpora por este documento por referencia.

XTC que comprende formulaciones descritas, por ejemplo, en la solicitud provisional de EE.UU. nº de serie 61/148,366, presentada el 29 de enero de 2009; la solicitud provisional de EE.UU. nº de serie 61/156,851, presentada el 2 de marzo de 2009; la solicitud provisional de EE.UU. nº de serie presentada el 10 de junio 2009; la solicitud provisional de EE.UU. nº de serie 61/228,373, presentada el 24 de julio de 2009; la solicitud provisional de EE.UU. nº de serie 61/239,686, presentada el 3 de septiembre de 2009, y la solicitud internacional nº PCT/US2010/022614, presentada el 29 de enero 2010, que se incorporan por este documento por referencia.

MC3 que comprende formulaciones descritas, por ejemplo, en la publicación de EE.UU. nº 2010/0324120, presentada el 10 de junio de 2010, cuyo contenido entero se incorpora por este documento por referencia.

ALNY-100 que comprende formulaciones descritas, por ejemplo, en la solicitud de patente internacional número PCT/US09/63933, presentada el 10 de noviembre de 2009, que se incorpora por este documento por referencia.

C12-200 que comprende formulaciones descritas en la solicitud provisional de EE.UU. nº de serie 61/175,770, presentada el 5 de mayo de 2009 y la solicitud internacional nº PCT/US10/33777, presentada el 5 de mayo de 2010, que se incorporan por este documento por referencia.

Síntesis de lípidos ionizables/catiónicos

Cualquiera de los compuestos, por ejemplo, lípidos catiónicos y similares, usados en las partículas de ácido nucleico-lípido de la invención puede prepararse por técnicas de síntesis orgánica conocidas, que incluyen los métodos descritos en más detalle en los ejemplos. Todos los sustituyentes son como se definen más adelante, a menos que se indique lo contrario.

"Alquilo" significa un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificado, no cíclico o cíclico, que contiene de 1 a 24 átomos de carbono. Alquilos de cadena lineal saturados representativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo y similares. Alquilos cíclicos saturados representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares; mientras que alquilos cíclicos insaturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo y similares.

"Alquenilo" significa un alquilo, como se ha definido anteriormente, que contiene al menos un doble enlace entre átomos de carbono adyacentes. Alquenilos incluyen tanto isómeros cis como trans. Alquenilos de cadena lineal y ramificados representativos incluyen etilenilo, propilenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo y similares.

"Alquinilo" significa cualquier alquilo o alquenilo, como se ha definido anteriormente, que contiene adicionalmente al menos un triple enlace entre carbonos adyacentes. Alquinilos de cadena lineal y ramificados

representativos incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1 butinilo y similares.

"Acilo" significa cualquier alquilo, alquenilo o alquinilo en el que el carbono en el punto de unión está sustituido con un grupo oxo, como se define más adelante. Por ejemplo, -C(=O)alquilo, -C(=O)alquenilo y -C(=O)alquinilo son grupos acilo.

"Heterociclo" significa un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, o bicíclico de 7 a 10 miembros, que está tanto saturado, insaturado, como es aromático, y que contiene 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, que incluye anillos bicíclicos en los que cualquiera de los heterociclos anteriores están condensados con un anillo de benceno. El heterociclo puede unirse mediante cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos incluyen heteroarilos como se definen más adelante. Los heterociclos incluyen morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperizinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidroprimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y similares.

Los términos "alquilo opcionalmente sustituido", "alquenilo opcionalmente sustituido", "alquinilo opcionalmente sustituido", "acilo opcionalmente sustituido" y "heterociclo opcionalmente sustituido" significan que,

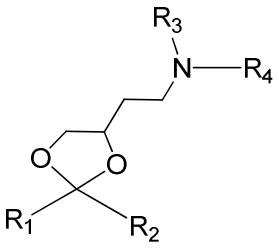
cuando están sustituidos, al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un sustituyente. En el caso de un sustituyente oxo (=O) se sustituyen dos átomos de hidrógeno. A este respecto, los sustituyentes incluyen oxo, halógeno, heterociclo, -CN, -ORx, -NRxRy, -NRxC(=O)Ry, -NRxSO2Ry, -C(=O)Rx, -C(=O)ORx, -C(=O)NRxRy, –SOnRx y -SOnNRxRy, en los que n es 0, 1 o 2, Rx y Ry son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o heterociclo, y cada uno de dichos sustituyentes alquilo y heterociclo puede estar adicionalmente sustituido con uno o más de oxo, halógeno, -OH, -CN, alquilo, -ORx, heterociclo, -NRxRy, -NRxC(=O)Ry, -NRxSO2Ry, -C(=O)Rx, -C(=O)ORx, -C(=O)NRxRy, -SOnRx y -SOnNRxRy.

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

En algunas realizaciones, los métodos de la invención pueden requerir el uso de grupos protectores. La metodología de grupos protectores es muy conocida para aquellos expertos en la materia (véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, Green, T.W. *et al.*, Wiley-Interscience, New York City, 1999). Brevemente, grupos protectores dentro del contexto de la presente invención son cualquier grupo que reduzca o elimine la reactividad no deseada de un grupo funcional. Un grupo protector puede añadirse a un grupo funcional para enmascarar su reactividad durante ciertas reacciones y luego se elimina para revelar el grupo funcional original. En algunas realizaciones se usa un "grupo protector de alcohol". Un "grupo protector de alcohol" es cualquier grupo que disminuya o elimine la reactividad no deseada de un grupo funcional de alcohol. Los grupos protectores pueden añadirse y eliminarse usando técnicas muy conocidas en la técnica.

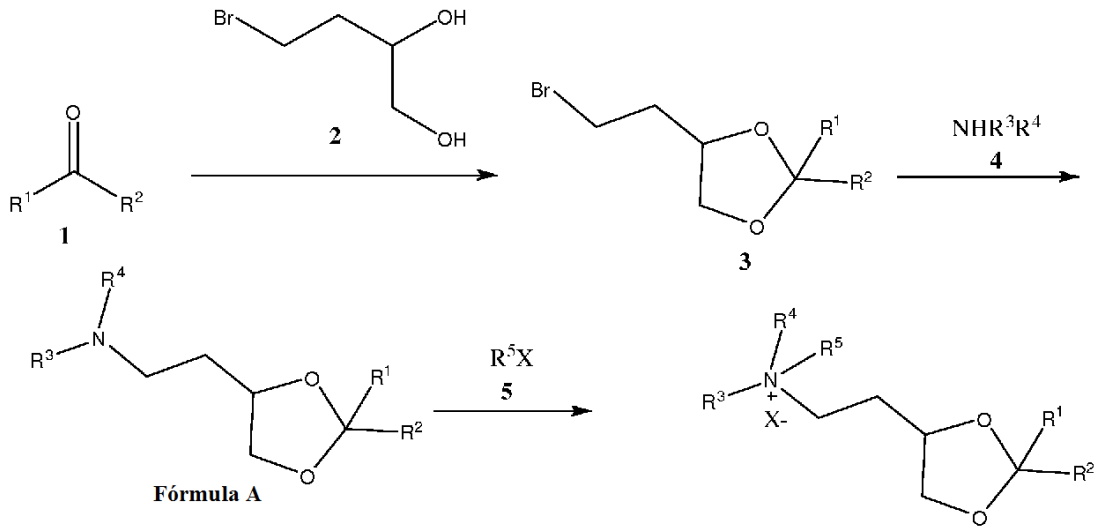
Síntesis de la fórmula A

En algunas realizaciones, las partículas de ácido nucleico-lípido de la invención se formulan usando un lípido catiónico de fórmula A:



en la que R1 y R2 son independientemente alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno puede estar opcionalmente sustituido, y R3 y R4 son independientemente alquilo inferior o R3 y R4 pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el lípido catiónico es XTC (2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano). En general, el lípido de fórmula A anterior puede prepararse por los siguientes Esquemas de reacción 1 o 2, en los que todos los sustituyentes son como se han definido anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

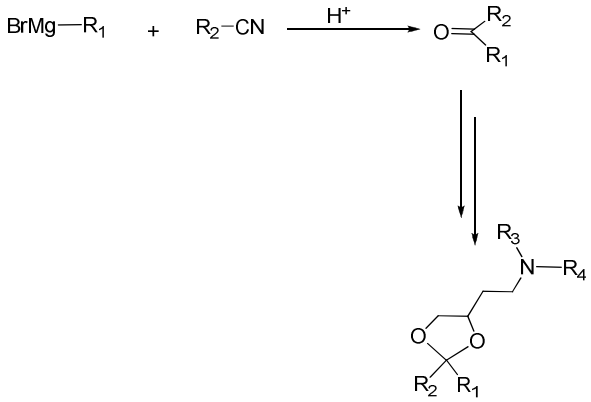
Esquema 1



El lípido A, en el que R1 y R2 son independientemente

alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno puede estar opcionalmente sustituido, y R3 y R4 son independientemente alquilo inferior o R3 y R4 pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, puede prepararse según el Esquema 1. La cetona 1 y el bromuro 2 pueden comprarse o prepararse según métodos conocidos para aquellos expertos habituales en la materia. La reacción de 1 y 2 da el cetal 3. El tratamiento del cetal 3 con la amina 4 da los lípidos de fórmula A. Los lípidos de fórmula A pueden convertirse en la sal de amonio correspondiente con una sal orgánica de fórmula 5, en la que X es el contraión aniónico seleccionado de halógeno, hidróxido, fosfato, sulfato o similares.

Esquema 2



Alternativamente, el material de partida de cetona 1 puede prepararse según el Esquema 2. El reactivo de Grignard 6 y el cianuro 7 pueden comprarse o prepararse según métodos conocidos para aquellos expertos habituales en la materia. La reacción de 6 y 7 da la cetona 1. La conversión de la cetona 1 en los lípidos correspondientes de fórmula A es como se ha descrito en el Esquema 1.

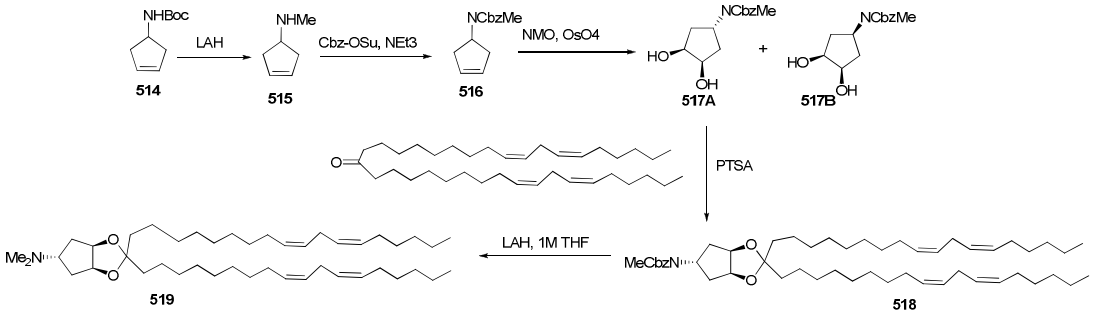
Síntesis de MC3

La preparación de DLin-M-C3-DMA (es decir, 4-(dimetilamino)butanoato de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-

6,9,28,31-tetraen-19-ilo) fue del siguiente modo. Se agitó una disolución de (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ol (0.53 g), clorhidrato del ácido 4-N,N-dimetilaminobutírico (0.51 g), 4-N,N-dimetilaminopiridina (0.61 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.53 g) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se lavó con ácido clorhídrico diluido, seguido de bicarbonato sódico acuoso diluido. Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó en un rotavapor. El residuo se pasó a través de una columna de gel de sílice (20 g) usando un gradiente de elución del 1-5 % de metanol/diclorometano. Se combinaron las fracciones que contenían el producto purificado y el disolvente se eliminó, dando un aceite incoloro (0.54 g).

Síntesis de ALNY-100

La síntesis del cetal 519 [ALNY-100] se realizó usando el siguiente Esquema 3:



Síntesis de 515

A una suspensión con agitación de LiAlH4 (3.74 g, 0.09852 moles) en 200 ml de THF anhidro en un RBF de dos bocas (1 l) se añadió una disolución de 514 (10 g, 0.04926 moles) en 70 ml de THF lentamente a 0 ºC bajo atmósfera de nitrógeno. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y a continuación

se calentó a reflujo durante 4 h. El progreso de la reacción se monitorizó por CCF. Después de completarse la de reacción (por CCF), la mezcla se enfrió a 0 ºC y se extinguió con la adición cuidadosa de disolución saturada de Na_2SO_4. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y se separó por filtración. El residuo se lavó bien con THF. El filtrado y los lavados se mezclaron y se diluyeron con 400 ml de dioxano y 26 ml de HCl conc. y se agitaron durante 20 minutos a temperatura ambiente. Los volátiles se separaron por arrastre a vacío dando la sal de clorhidrato de 515 como un sólido blanco. Rendimiento: 7.12 g RMN ^{1}H (DMSO, 400 MHz): δ= 9.34 (ancho, 2H), 5.68 (s, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 5H).

Síntesis de 516

A una disolución con agitación del compuesto 515 en 100 ml de DCM seco en un RBF de dos bocas de 250 ml se añadió NEt3 (37.2 ml, 0.2669 moles) y se enfrió a 0 ºC bajo atmósfera de nitrógeno. Después de una lenta adición de N-(benciloxi-carboniloxi)-succinimida (20 g, 0.08007 moles) en 50 ml de DCM seco, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción (2-3 h por CCF), la mezcla se lavó sucesivamente con disolución 1 N de HCl (1 x 100 ml) y disolución saturada de $NaHCO_3$ (1 x 50 ml). A continuación, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó dando el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para conseguir 516 como una masa pegajosa. Rendimiento: 11 g (89 %). RMN ^{1}H (CDCl3, 400 MHz): δ = 7.36-7.27 (m, 5H), 5.69 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.96 (a., 1H) 2.74 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H). LC-MS [M+H] -232.3 (96.94 %).

Síntesis de 517A y 517B

El ciclopenteno 516 (5 g, 0.02164 moles) se disolvió en una disolución de 220 ml de acetona y agua (10:1) en un RBF de una sola boca de 500 ml y a él se añadió N-óxido de N-metilmorfolina (7.6 g, 0.06492 moles), seguido de 4.2 ml de disolución al 7.6 % de OsO4 (0.275 g, 0.00108 moles) en terc-butanol a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción (~ 3 h), la mezcla se inactivó con la adición de Na_2SO3 sólido y la mezcla resultante se agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml), seguido de disolución saturada de $NaHCO_3$ (1 x 50 ml), agua (1 x 30 ml) y finalmente con salmuera (1 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación cromatográfica en columna de gel de sílice del material en bruto dio una mezcla de diaestereómeros, que se separaron por HPLC prep. Rendimiento: - 6 g brutos

517A - Pico-1 (sólido blanco), 5.13 g (96 %). RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ= 7.39-7.31 (m, 5H), 5.04(s, 2H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.48-4.47 (d, 2H), 3.94-3.93 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.72- 1.67 (m, 4H). LC-MS - [M+H]-266.3, [M+NH4+] -283.5 presente, HPLC-97.86 %. Estereoquímica confirmada por rayos X.

Síntesis de 518

Usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 505, el compuesto 518 (1.2 g, 41 %) se obtuvo como un aceite incoloro. RMN ^1H (CDCl3, 400 MHz): δ= 7.35-7.33 (m, 4H), 7.30-7.27 (m, 1H), 5.37-5.27 (m, 8H), 5.12 (s, 2H), 4.75 (m,1H), 4.58-4.57 (m,2H), 2.78-2.74 (m, 7H), 2.06-2.00 (m, 8H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.48 (m, 2H), 1.37-1.25 (a m, 36H), 0.87 (m, 6H). HPLC-

98.65 %.

Procedimiento general para la síntesis del compuesto 519

Se añadió una disolución del compuesto 518 (1 eq) en hexano (15 ml) en un modo gota a gota a una disolución fría en hielo de LAH en THF (1 M, 2 eq). Después de completarse adición, la mezcla se calentó a 40 ºC durante 0.5 h, a continuación se enfrió de nuevo en un baño de hielo. La mezcla se hidrolizó cuidadosamente con Na_2SO_4 acuoso saturado, luego se filtró a través de Celite y se redujo a un aceite. La cromatografía en columna proporcionó 519 puro (1.3 g, 68 %), que se obtuvo como un aceite incoloro. RMN ^{13}C δ = 130.2, 130.1 (x2), 127.9 (x3), 112.3, 79.3, 64.4, 44.7, 38.3, 35.4, 31.5, 29.9 (x2), 29.7, 29.6 (x2), 29.5 (x3), 29.3 (x2), 27.2 (x3), 25.6, 24.5, 23.3, 226, 14.1; EM por electropulverización (+va): Peso molecular para C44H80NO2 (M + H)+ Calc. 654.6, Hallado 654.6.

Las formulaciones preparadas por tanto el método convencional como libre de extrusión pueden caracterizarse de maneras similares. Por ejemplo, las formulaciones normalmente se caracterizan por inspección visual. Deben ser disoluciones translúcidas blanquecinas libres de agregados o sedimento. El tamaño de partícula y la distribución del tamaño de partícula de las nanopartículas de lípido pueden medirse por dispersión de la luz usando, por ejemplo, un Malvern Zetasizer Nano ZS (Malvern, EE.UU.). Las partículas deben tener aproximadamente 20-300 nm, tal como 40-100 nm de tamaño. La distribución del tamaño de partícula debe ser unimodal. La concentración de ARNbc total en la formulación, además de la fracción atrapada, se estima usando un ensayo de exclusión de colorante. Una muestra de ARNbc formulado puede incubarse con un colorante de unión a ARN, tal como Ribogreen

(Molecular Probes) en presencia o ausencia de un tensioactivo de rotura de la formulación, por ejemplo, 0.5 % de Triton-X100. El ARNbc total en la formulación puede determinarse por la señal de la muestra que contiene el tensioactivo, con respecto a una curva patrón. La fracción atrapada se determina restando el contenido de ARNbc “libre” (como se mide por la señal en ausencia de tensioactivo) del contenido de ARNbc total. El porcentaje de ARNbc atrapado es normalmente >85 %. Para la formulación de LNP, el tamaño de partícula es al menos 30 nm, al menos 40 nm, al menos 50 nm, al menos 60 nm, al menos 70 nm, al menos 80 nm, al menos 90 nm, al menos 100 nm, al menos 110 nm y al menos 120 nm. El intervalo adecuado normalmente es aproximadamente al menos 50 nm a aproximadamente al menos 110 nm, aproximadamente al menos 60 nm a aproximadamente al menos 100 nm, o aproximadamente al menos 80 nm a aproximadamente al menos 90 nm.

Las composiciones y formulaciones para administración por vía oral incluyen polvos o gránulos, micropartículas, nanopartículas, suspensiones o disoluciones en agua o medios no acuosos, cápsulas, cápsulas de gel, sobres, comprimidos o minicomprimidos. Pueden ser deseables espesantes, aromatizantes, diluyentes, emulsionantes, adyuvantes de dispersión o aglutinantes. En algunas realizaciones, las formulaciones orales son aquellas en las que los ARNbc caracterizados en la invención se administran conjuntamente con uno o más tensioactivos potenciadores de la penetración y quelantes. Tensioactivos adecuados incluyen ácidos grasos y/o ésteres o sales de los mismos, ácidos biliares y/o sales de los mismos. Ácidos biliares/sales adecuados incluyen ácido quenodesoxicólico (CDCA) y ácido ursodesoxiquenodesoxicólico (UDCA), ácido

cólico, ácido dehidrocólico, ácido desoxicólico, ácido glucólico, ácido glicólico, ácido glicodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido taurodesoxicólico, tauro-24,25-dihidro-fusidato de sodio y glicodihidrofusidato de sodio. Ácidos grasos adecuados incluyen ácido araquidónico, ácido undecanoico, ácido oleico, ácido láurico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido linolénico, dicaprato, tricaprato, monooleína, dilaurina, 1-monocaprato de glicerilo, 1-dodecilazaciclohéptan-2-ona, una acilcarnitina, una acilcolina, o un monoglicérido, un diglicérido o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (por ejemplo, sodio). En algunas realizaciones, se usan combinaciones de potenciadores de la penetración, por ejemplo, ácidos grasos/sales en combinación con ácidos biliares/sales. Una combinación a modo de ejemplo es la sal de sodio del ácido láurico, ácido cáprico y UDCA. Potenciadores de la penetración adicionales incluyen polioxietilen-9-lauril éter, polioxietilen-20-cetil éter. Los ARNbc caracterizados en la invención pueden administrarse por vía oral, en forma granulada que incluye partículas secadas por pulverización, o complejados para formar micro o nanopartículas. Los agentes de complejación de ARNbc incluyen poli-aminoácidos; poliiminas; poliacrilatos; polialquilacrilatos, polioxetanos, polialquilcianoacrilatos; gelatinas cationizadas, albúminas, almidones, acrilatos, polietilenglicoles (PEG) y almidones; polialquilcianoacrilatos; poliiminas derivatizadas con DEAE, polulanos, celulosas y almidones. Agentes complejantes adecuados incluyen quitosano, N-trimetilquitosano, poli-L-lisina, polihistidina, poliornitina, poliesperminas, protamina, polivinilpiridina,

politiodietilaminometiletileno P(TDAE), poliaminoestireno (por ejemplo, p-amino), poli(metilcianoacrilato), poli(etilcianoacrilato), poli(butilcianoacrilato), poli(isobutilcianoacrilato), poli(isohexilcianoacrilato), DEAE-metacrilato, DEAE-hexilacrilato, DEAE-acrilamida, DEAE-albúmina y DEAE-dextrano, polimetilacrilato, polihexilacrilato, poli(ácido D,L-láctico), poli(ácido DL-láctico-co-glicólico (PLGA), alginato, y polietilenglicol (PEG). Formulaciones orales para ARNbc y su preparación se describen en detalle en la patente de EE.UU. 6,887,906, la publicación de EE.UU. nº 20030027780 y la patente de EE.UU. nº 6,747,014, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia.

Composiciones y formulaciones para administración parenteral, intraparenquimatosa (en el cerebro), intratecal, intraventricular o intrahepática pueden incluir disoluciones acuosas estériles que también pueden contener tampones, diluyentes y otros aditivos adecuados tales como, pero no se limitan a, potenciadores de la penetración, compuestos de vehículo y otros vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, disoluciones, emulsiones y formulaciones que contienen liposomas. Estas composiciones pueden generarse a partir de una variedad de componentes que incluyen, pero no se limitan a, líquidos previamente formados, sólidos auto-emulsionantes y semisólidos auto-emulsionantes. Particularmente se prefieren formulaciones que se dirigen al hígado cuando se tratan trastornos hepáticos tales como carcinoma hepático.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención, que pueden presentarse convenientemente en forma

de dosificación unitaria, pueden prepararse según técnicas convencionales muy conocidas en la industria farmacéutica. Tales técnicas incluyen la etapa de poner en asociación los principios activos con el (los) vehículo(s) farmacéutico(s) o excipiente(s). En general, las formulaciones se preparan poniendo uniforme e íntimamente en asociación los principios activos con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y entonces, si fuera necesario, moldeando el producto.

Las composiciones de la presente invención pueden formularse en cualquiera de las muchas posibles formas de dosificación tales como, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, jarabes líquidos, geles blandos, supositorios y enemas. Las composiciones de la presente invención también pueden formularse como suspensiones en medios acuosos, no acuosos o mixtos. Las suspensiones acuosas pueden contener adicionalmente sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión que incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano. La suspensión también puede contener estabilizadores.

C. Formulaciones adicionales

i. Emulsiones

Las composiciones de la presente invención pueden prepararse y formularse como emulsiones. Las emulsiones normalmente son sistemas heterogéneos de un líquido dispersado en otro en forma de gotitas que normalmente superan 0.1 μm de diámetro (véase, por ejemplo, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988,

Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 199; Rosoff, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volumen 1, p. 245; Block en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 2, p. 335; Higuchi *et al.*, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301). Las emulsiones son frecuentemente sistemas bifásicos que comprenden dos fases líquidas inmiscibles íntimamente mezcladas y dispersadas entre sí. En general, las emulsiones pueden ser de tanto la variedad de agua en aceite (w/o) como de aceite en agua (o/w). Cuando una fase acuosa se divide finamente en y se dispersa como gotitas ínfimas en una fase aceitosa a granel, la composición resultante se llama una emulsión de agua en aceite (w/o). Alternativamente, cuando una fase aceitosa está finamente dividida en y dispersada como gotitas ínfimas en una fase acuosa a granel, la composición resultante se llama una emulsión de aceite en agua (o/w). Las emulsiones pueden contener componentes adicionales, además de las fases dispersadas, y el fármaco activo que puede estar presente como una disolución en tanto la fase acuosa, fase aceitosa como en sí misma como una fase separada. Excipientes farmacéuticos tales como emulsionantes, estabilizadores, colorantes y antioxidantes también pueden estar presentes en emulsiones según se necesite. Las emulsiones farmacéuticas también pueden ser emulsiones múltiples que comprenden más de dos fases tales como, por ejemplo, en el caso de emulsiones de aceite en agua en aceite (o/w/o) y agua en aceite en agua (w/o/w). Tales formulaciones complejas frecuentemente proporcionan ciertas ventajas que no tienen las emulsiones binarias

simples. Múltiples emulsiones en las que gotitas de aceite individuales de una emulsión o/w encierran pequeñas gotitas de agua constituyen una emulsión w/o/w. Asimismo, un sistema de gotitas de aceite encerradas en glóbulos de agua estabilizados en una fase continua aceitosa proporciona una emulsión o/w/o.

Las emulsiones se caracterizan por poca o ninguna estabilidad termodinámica. Frecuentemente, la fase dispersada o discontinua de la emulsión está bien dispersada en la fase externa o continua y se mantiene en esta forma mediante emulsionantes o la viscosidad de la formulación. Cualquiera de las fases de la emulsión puede ser un semisólido o un sólido, como es el caso de bases de pomada y cremas del estilo emulsión. Otros medios de estabilizar emulsiones conllevan el uso de emulsionantes que pueden incorporarse en cualquier fase de la emulsión. Los emulsionantes pueden clasificarse ampliamente en cuatro categorías: tensioactivos sintéticos, emulsionantes que se producen naturalmente, bases de absorción y sólidos finamente dispersados (véase, por ejemplo, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 199).

Los tensioactivos sintéticos, también conocidos como agentes tensioactivos, han encontrado una amplia aplicabilidad en la formulación de emulsiones y se han revisado en la bibliografía (véase, por ejemplo, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott

Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rieger, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 285; Idson, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, volumen 1, p. 199). Los tensioactivos normalmente son anfifílicos y comprenden una porción hidrófila y una hidrófoba. La relación de la naturaleza hidrófila con respecto a la hidrófoba del tensioactivo se ha llamado el equilibrio hidrófilo/lipófilo (HLB) y es una valiosa herramienta en clasificar y seleccionar tensioactivos en la preparación de formulaciones. Los tensioactivos pueden clasificarse en diferentes clases basándose en la naturaleza del grupo hidrófilo: no iónico, aniónico, catiónico y anfótero (véase, por ejemplo, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY Rieger, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 285).

Los emulsionantes que se producen naturalmente usados en las formulaciones en emulsión incluyen lanolina, cera de abeja, fosfatidas, lecitina y goma arábiga. Las bases de absorción poseen propiedades hidrófilas de forma que puedan absorber agua para formar emulsiones w/o que todavía retienen sus consistencias semisólidos, tales como lanolina anhidra y vaselina hidrófila. También se han usado sólidos finamente divididos como buenos emulsionantes, especialmente en combinación con tensioactivos y en preparaciones viscosas. Éstos incluyen sólidos inorgánicos polares, tales como hidróxidos de metales pesados, arcillas

no hinchables tales como bentonita, atapulgita, hectorita, caolín, montmorillonita, silicato de aluminio coloidal y silicato de magnesio y aluminio coloidal, pigmentos y sólidos no polares tales como carbono o triestearato de glicerilo.

También están incluidos en las formulaciones en emulsión una gran variedad de materiales no emulsionantes y contribuyen a las propiedades de las emulsiones. Éstos incluyen grasas, aceites, ceras, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres grasos, humectantes, coloides hidrófilos, conservantes y antioxidantes (Block, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 335; Idson, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 199).

Los coloides hidrófilos o hidrocoloides incluyen gomas que se producen naturalmente y polímeros sintéticos tales como polisacáridos (por ejemplo, goma arábiga, agar, ácido algínico, carragenina, goma guar, goma karaya y tragacanto), derivados de celulosa (por ejemplo, carboximetilcelulosa y carboxipropilcelulosa) y polímeros sintéticos (por ejemplo, carbómeros, éteres de celulosa y polímeros de carboxivinilo). Éstos se dispersan o hinchan en agua para formar disoluciones coloidales que estabilizan las emulsiones formando fuertes películas interfaciales alrededor de las gotitas de fase dispersada y aumentando la viscosidad de la fase externa.

Como las emulsiones contienen frecuentemente varios componentes tales como hidratos de carbono, proteínas, esteroles y fosfatidas que pueden soportar fácilmente el crecimiento de microbios, estas formulaciones

frecuentemente incorporan conservantes. Conservantes comúnmente usados incluidos en las formulaciones en emulsión incluyen metilparabeno, propilparabeno, sales de amonio cuaternario, cloruro de benzalconio, ésteres de ácido p-hidroxibenzoico y ácido bórico. También se añaden comúnmente antioxidantes a las formulaciones en emulsión para prevenir el deterioro de la formulación. Los antioxidantes usados pueden ser secuestrantes de radicales libres tales como tocoferoles, galatos de alquilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado o agentes reductores tales como ácido ascórbico y metabisulfito de sodio, y sinergistas de antioxidantes tales como ácido cítrico, ácido tartárico y lecitina.

Se ha revisado la aplicación de formulaciones en emulsión mediante las vías dermatológica, oral y parenteral y los métodos para su fabricación en la bibliografía (véanse, por ejemplo, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 199). Las formulaciones en emulsión para administración oral se han usado muy ampliamente debido a la facilidad de formulación, además de la eficacia desde un punto de vista de la absorción y biodisponibilidad (véanse, por ejemplo, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 245; Idson, en Pharmaceutical Dosage Forms,

Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 199). Los laxantes de base de aceite mineral, vitaminas liposolubles y preparaciones nutritivas ricas en grasas están entre los materiales que se han administrado comúnmente por vía oral como emulsiones o/w.

ii. Microemulsiones

En una realización de la presente invención, las composiciones de los ARNi y ácidos nucleicos se formulan como microemulsiones. Una microemulsión puede definirse como un sistema de agua, aceite y anfífilo que es una disolución líquida ópticamente isotrópica y termodinámicamente estable única (véase, por ejemplo, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 245). Normalmente, las microemulsiones son sistemas que se preparan dispersando primero un aceite en una disolución de tensioactivo acuoso y a continuación añadiendo una cantidad suficiente de un cuarto componente, generalmente un alcohol de longitud de cadena intermedia para formar un sistema transparente. Por tanto, también se han descrito microemulsiones como dispersiones isotrópicamente claras termodinámicamente estables, de dos líquidos inmiscibles que se estabilizan por películas interfaciales de moléculas tensioactivas (Leung y Shah, en: Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, páginas 185-215). Las microemulsiones se preparan comúnmente mediante una combinación de tres a cinco

componentes que incluyen aceite, agua, tensioactivo, co-tensioactivo y electrolito. Si la microemulsión es del tipo agua en aceite (w/o) o aceite en agua (o/w) depende de las propiedades del aceite y tensioactivo usados y de la estructura y el empaquetamiento geométrico de las cabezas polares y colas de hidrocarburo de las moléculas de tensioactivo (Schott, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271).

El enfoque fenomenológico que utiliza diagramas de fases se ha estudiado ampliamente y ha dado un amplio conocimiento, para un experto en la materia, de cómo formular microemulsiones (véase, por ejemplo, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 245; Block, en Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 335). En comparación con emulsiones convencionales, las microemulsiones ofrecen la ventaja de solubilizar fármacos insolubles en agua en una formulación de gotitas termodinámicamente estables que se forman espontáneamente.

Los tensioactivos usados en la preparación de microemulsiones incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos iónicos, tensioactivos no iónicos, Brij 96, polioxietilen oleil éteres, ésteres de ácidos grasos de poliglicerol, monolaurato de tetraglicerol (ML310), monooleato de tetraglicerol (MO310), monooleato de hexaglicerol (PO310), pentaoleato de hexaglicerol (PO500), monocaprato de decaglicerol (MCA750), monooleato de

decagliceroI (MO750), sesquioleato de decagliceroI (SO750), decaoleato de decagliceroI (DAO750), solos o en combinación con co-tensioactivos. El co-tensioactivo, normalmente un alcohol de cadena corta, tal como etanol, 1-propanol y 1-butanol, sirve para aumentar la fluidez interfacial penetrando en la película del tensioactivo y, por consiguiente, creando una película desordenada debido al espacio vacío generado entre moléculas de tensioactivo. Sin embargo, las microemulsiones pueden prepararse sin el uso de co-tensioactivos y se conocen en la técnica sistemas de microemulsiones auto-emulsionantes libres de alcohol. La fase acuosa puede normalmente ser, pero no se limita a, agua, una disolución acuosa del fármaco, glicerol, PEG300, PEG400, poliglíceroles, propilenglicoles y derivados de etilenglicol. La fase aceitosa puede incluir, pero no se limita a, materiales tales como Captex 300, Captex 355, Capmul MCM, ésteres de ácidos grasos, mono, di, y tri-glicéridos de cadena media (C8-C12), ésteres de ácidos grasos de glicerilo polioxietilados, alcoholes grasos, glicéridos poliglicolizados, glicéridos C8-C10 poliglicolizados saturados, aceites vegetales y aceite de silicona.

Las microemulsiones son particularmente de interés desde el punto de vista de la solubilización del fármaco y la potenciada absorción de fármacos. Se han propuesto microemulsiones basadas en lípidos (tanto o/w como w/o) para potenciar la biodisponibilidad oral de fármacos, que incluyen péptidos (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 6,191,105; 7,063,860; 7,070,802; 7,157,099; Constantinides *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385-1390; Ritschel, *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1993, 13, 205). Las microemulsiones proporcionan ventajas

de solubilización del fármaco mejorada, protección del fármaco de la hidrólisis enzimática, posible potenciamiento de la absorción del fármaco debido a alteraciones inducidas por el tensioactivo en la fluidez y permeabilidad de la membrana, facilidad de preparación, facilidad de administración por vía oral con respecto a formas de dosificación sólidas, potencia clínica mejorada y toxicidad reducida (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 6,191,105; 7,063,860; 7,070,802; 7,157,099; Constantinides *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385; Ho *et al.*, *J. Pharm. Sci.,* 1996, 85, 138-143). Frecuentemente, las microemulsiones pueden formarse espontáneamente cuando sus componentes se ponen juntos a temperatura ambiente. Esto puede ser particularmente ventajoso cuando se formulan fármacos termolábiles, péptidos o ARNi. Las microemulsiones también han sido eficaces en la administración transdérmica de componentes activos en tanto aplicaciones cosméticas como farmacéuticas. Se espera que las composiciones en microemulsión y las formulaciones de la presente invención faciliten la elevada absorción sistémica de los ARNi y ácidos nucleicos del tubo gastrointestinal, además de mejorar la captación celular local de los ARNi y ácidos nucleicos.

Las microemulsiones de la presente invención también pueden contener componentes y aditivos adicionales tales como monoestearato de sorbitano (Grill 3), Labrasol y potenciadores de la penetración para mejorar las propiedades de la formulación y para potenciar la absorción de los ARNi y ácidos nucleicos de la presente invención. Los potenciadores de la penetración usados en las microemulsiones de la presente invención pueden clasificarse como que pertenecen a una de las cinco amplias

categorías--tensioactivos, ácidos grasos, sales biliares, agentes quelantes y no tensioactivos no quelantes (Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p. 92). Cada uno de estas clases se ha tratado anteriormente.

iii. Micropartículas

Un agente de ARNi de la invención puede incorporarse en una partícula, por ejemplo, una micropartícula. Las micropartículas pueden producirse por secado por pulverización, pero también pueden producirse por otros métodos que incluyen liofilización, evaporación, secado en lecho fluidizado, secado a vacío, o una combinación de estas técnicas.

iv. Potenciadores de la penetración

En una realización, la presente invención emplea diversos potenciadores de la penetración para efectuar la eficaz administración de ácidos nucleicos, particularmente ARNi, a la piel de animales. La mayoría de los fármacos están presentes en disolución en tanto formas ionizadas como no ionizadas. Sin embargo, normalmente solo los fármacos liposolubles o lipófilos cruzan fácilmente las membranas celulares. Se ha descubierto que incluso los fármacos no lipófilos pueden cruzar membranas celulares si la membrana que va a cruzarse se trata con un potenciador de la penetración. Además de ayudar en la difusión de fármacos no lipófilos a través de las membranas celulares, los potenciadores de la penetración también potencian la permeabilidad de fármacos lipófilos.

Los potenciadores de la penetración pueden clasificarse como pertenecientes a una de las cinco amplias categorías, es decir, tensioactivos, ácidos grasos, sales biliares, agentes quelantes y no tensioactivos no quelantes

(véase, por ejemplo, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92). Cada uno de las clases anteriormente mencionadas de potenciadores de la penetración se describe a continuación en mayor detalle.

Los tensioactivos (o “agentes tensioactivos”) son entidades químicas que, cuando se disuelven en una disolución acuosa, reducen la tensión superficial de la disolución o la tensión interfacial entre la disolución acuosa y otro líquido, con el resultado de que se potencia la absorción de los ARNi mediante la mucosa. Además de sales biliares y ácidos grasos, estos potenciadores de la penetración incluyen, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, polioxietilen-9-lauril éter y polioxietilen-20-cetil éter) (véase, por ejemplo, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92); y emulsiones perfluoroquímicas, tales como FC-43. Takahashi *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1988, 40, 252).

Diversos ácidos grasos y sus derivados que actúan de potenciadores de la penetración incluyen, por ejemplo, ácido oleico, ácido láurico, ácido cáprico (ácido n-decanoico), ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido linolénico, dicaprato, tricaprato, monooleína (1-monooleoil-rac-glicerol), dilaurina, ácido caprílico, ácido araquidónico, 1-monocaprato de glicerol, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, acilcarnitinas, acilcolinas, ésteres de alquilo C_{1-20} de los mismos (por ejemplo, metilo, isopropilo y t-butilo) y mono- y di-glicéridos de los mismos (es decir, oleato, laurato,

caprato, miristato, palmitato, estearato, linoleato, etc.) (véase, por ejemplo, Touitou, E., *et al.* Enhancement in Drug Delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; El Hariri *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1992, 44, 651-654).

La función fisiológica de la bilis incluye facilitar la dispersión y absorción de lípidos y vitaminas liposolubles (véase, por ejemplo, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Brunton, Capítulo 38 en: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., Hardman *et al.* Eds., McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 934-935). Diversas sales biliares naturales, y sus derivados sintéticos, actúan de potenciadores de la penetración. Así el término “sales biliares” incluye cualquiera de los componentes que se producen naturalmente de la bilis, además de cualquiera de sus derivados sintéticos. Sales biliares adecuadas incluyen, por ejemplo, ácido cólico (o su sal farmacéuticamente aceptable de sodio, colato de sodio), ácido dehidrocólico (dehidrocolato de sodio), ácido desoxicólico (desoxicolato de sodio), ácido glucólico (glucolato de sodio), ácido glicólico (glicocolato de sodio), ácido glicodesoxicólico (glicodesoxicolato de sodio), ácido taurocólico (taurocolato de sodio), ácido taurodesoxicólico (taurodesoxicolato de sodio), ácido quenodesoxicólico (quenodesoxicolato de sodio), ácido ursodesoxicólico (UDCA), tauro-24,25-dihidro-fusidato de sodio (STDHF), glicodihidrofusidato de sodio y polioxietilen-9-lauril éter (POE) (véanse, por ejemplo, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery,

Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92; Swinyard, Capítulo 39 en: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, páginas 782-783; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; Yamamoto *et al.*, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1992, 263, 25; Yamashita *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 1990, 79, 579-583).

Los agentes quelantes, como se usa a propósito de la presente invención, pueden definirse como compuestos que eliminan iones metálicos de la disolución formando complejos con los mismos, con el resultado de que se potencia la absorción de los ARNi a través de la mucosa. Con respecto a su uso como potenciadores de la penetración en la presente invención, los agentes quelantes tienen la ventaja añadida de que también sirven de inhibidores de DNasa, ya que las ADN nucleasas más caracterizadas requieren un ión metálico divalente para la catálisis y así son inhibidos por agentes quelantes (Jarrett, *J. Chromatogr.*, 1993, 618, 315-339). Agentes quelantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, etilendiaminatetraacetato de disodio (EDTA), ácido cítrico, salicilatos (por ejemplo, salicilato de sodio, 5-metoxisalicilato y homovanilato), derivados de N-acilo de colágeno, lauril éter-9 y derivados de N-aminoacilo de beta-dicetonas (enaminas)(véanse, por ejemplo, Katdare, A. *et al.*, Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; Buur *et*

al., *J. Control Rel.*, 1990, 14, 43-51).

Como se usa en el presente documento, los compuestos potenciadores de la penetración no tensioactivos no quelantes pueden definirse como compuestos que demuestran actividad insignificativa como agentes quelantes o como tensioactivos, pero que sin embargo potencian la absorción de los ARNi a través de la mucosa alimentaria (véase, por ejemplo, Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33). Esta clase de potenciadores de la penetración incluye, por ejemplo, ureas cíclicas insaturadas, derivados de 1-alquil- y 1-alquenilazaciclo-alcanonas (Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, página 92); y agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como diclofenaco sódico, indometacina y fenilbutazona (Yamashita *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol*., 1987, 39, 621-626).

También pueden añadirse agentes que potencian la captación de los ARNi al nivel celular a las composiciones farmacéuticas y otras composiciones de la presente invención. Por ejemplo, también se conocen lípidos catiónicos, tales como lipofectina (Junichi *et al.*, patente de EE.UU. nº 5,705,188), derivados de glicerol catiónicos y moléculas policatiónicas, tales como polilisina (Lollo *et al.*, solicitud PCT WO 97/30731), para potenciar la captación celular de ARNbc. Ejemplos de reactivos de transfección comercialmente disponibles incluyen, por ejemplo, Lipofectamine™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine 2000™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), 293fectin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), Cellfectin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), DMRIE-C™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), FreeStyle™ MAX (Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine™ 2000 CD (Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine™

(Invitrogen; Carlsbad, CA), RNAiMAX (Invitrogen; Carlsbad, CA), Oligofectamine™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), Optifect™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), reactivo de transfección X-tremeGENE Q2 (Roche; Grenzacherstrasse, Suiza), reactivo de transfección liposómica DOTAP (Grenzacherstrasse, Suiza), reactivo de transfección liposómica DOSPER (Grenzacherstrasse, Suiza) o Fugene (Grenzacherstrasse, Suiza), reactivo Transfectam® (Promega; Madison, WI), reactivo de transfección TransFast™ (Promega; Madison, WI), reactivo Tfx™-20 (Promega; Madison, WI), reactivo Tfx™-50 (Promega; Madison, WI), DreamFect™ (OZ Biosciences; Marsella, Francia), EcoTransfect (OZ Biosciences; Marsella, Francia), reactivo de transfección TransPassª D1 (New England Biolabs; Ipswich, MA, EE.UU.), LyoVec™/LipoGen™ (Invitrogen; San Diego, CA, USA), reactivo de transfección PerFectin (Genlantis; San Diego, CA, EE.UU.), reactivo de transfección NeuroPORTER (Genlantis; San Diego, CA, EE.UU.), reactivo de transfección GenePORTER (Genlantis; San Diego, CA, EE.UU.), reactivo de transfección GenePORTER 2 (Genlantis; San Diego, CA, USA), reactivo de transfección Cytofectin (Genlantis; San Diego, CA, EE.UU.), reactivo de transfección BaculoPORTER (Genlantis; San Diego, CA, EE.UU.), reactivo de transfección TroganPORTER™ (Genlantis; San Diego, CA, EE.UU.), RiboFect (Bioline; Taunton, MA, EE.UU.), PlasFect (Bioline; Taunton, MA, EE.UU.), UniFECTOR (B-Bridge International; Mountain View, CA, EE.UU.), SureFECTOR (B-Bridge International; Mountain View, CA, EE.UU.) o HiFect™ (B-Bridge International, Mountain View, CA, EE.UU.), entre otros.

Pueden utilizarse otros agentes para potenciar la penetración de los ácidos nucleicos administrados, que incluyen glicoles tales como etilenglicol y propilenglicol,

pirroles tales como 2-pirrol, azonas y terpenos tales como limoneno y mentona.

v. Vehículos

Ciertas composiciones de la presente invención también incorporan compuestos de vehículo en la formulación. Como se usa en el presente documento, “compuesto de vehículo” o “vehículo” puede referirse a un ácido nucleico, o análogo del mismo, que es inerte (es decir, no posee actividad biológica por sí mismo), pero es reconocido como un ácido nucleico por procesos *in vivo* que reducen la biodisponibilidad de un ácido nucleico que tiene actividad biológica, por ejemplo, degradando el ácido nucleico biológicamente activo o promoviendo su eliminación de la circulación. La coadministración de un ácido nucleico y un compuesto de vehículo, normalmente con un exceso de la última sustancia, puede producir una reducción sustancial de la cantidad de ácido nucleico recuperada en el hígado, riñón u otros depósitos extracirculatorios, supuestamente debido a la competición entre el compuesto de vehículo y el ácido nucleico para un receptor común. Por ejemplo, la recuperación de un ARNbc parcialmente de fosforotioato en tejido hepático puede reducirse cuando se co-administra con ácido poliinosínico, sulfato de dextrano, ácido policitídico o diácido 4-acetamido-4'isotiociano-estilbeno-2,2'-sulfónico (Miyao *et al.*, DsRNA Res. Dev., 1995, 5, 115-121; Takakura *et al.*, DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev., 1996, 6, 177-183.

vi. Excipientes

A diferencia de un compuesto de vehículo, un “vehículo farmacéutico” o “excipiente” es un disolvente farmacéuticamente aceptable, agente de suspensión o cualquier otro vehículo farmacológicamente inerte para

administrar uno o más ácidos nucleicos a un animal. El excipiente puede ser líquido o sólido y se selecciona, teniendo en cuenta el modo planeado de administración, de manera que se proporcione el volumen deseado, consistencia, etc., cuando se combine con un ácido nucleico y los otros componentes de una composición farmacéutica dada. Vehículos farmacéuticos típicos incluyen, pero no se limitan a, agentes de unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa, etc.); cargas (por ejemplo, lactosa y otros azúcares, celulosa microcristalina, pectina, gelatina, sulfato de calcio, etilcelulosa, poliacrilatos o hidrogenofosfato de calcio, etc.); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice, dióxido de silicio coloidal, ácido esteárico, estearatos metálicos, aceites vegetales hidrogenados, almidón de maíz, polietilenglicoles, benzoato de sodio, acetato sódico, etc.); disgregantes (por ejemplo, almidón, glicolato sódico de almidón, etc.); y agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio, etc.).

También pueden usarse excipientes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables adecuados para administración no parenteral que no reaccionan perjudicialmente con los ácidos nucleicos para formular las composiciones de la presente invención. Vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, disoluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.

Las formulaciones para administración tópica de ácidos nucleicos pueden incluir disoluciones acuosas estériles y

no estériles, disoluciones no acuosas en disolventes comunes tales como alcoholes, o disoluciones de los ácidos nucleicos en bases de aceite líquidas o sólidas. Las disoluciones también pueden contener tampones, diluyentes y otros aditivos adecuados. Pueden usarse excipientes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables adecuados para administración no parenteral que no reaccionan perjudicialmente con ácidos nucleicos.

Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, disoluciones salinas, alcohol, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.

vii. Otros componentes

Las composiciones de la presente invención pueden contener adicionalmente otros componentes auxiliares convencionalmente encontrados en composiciones farmacéuticas, a sus niveles de uso establecidos en la materia. Así, por ejemplo, las composiciones pueden contener materiales farmacéuticamente activos compatibles adicionales tales como, por ejemplo, antipruríticos, astringentes, anestésicos locales o agentes antiinflamatorios, o pueden contener materiales adicionales útiles en la formulación física de diversas formas de dosificación de las composiciones de la presente invención, tales como colorantes, aromatizantes, conservantes, antioxidantes, opacificantes, espesantes y estabilizadores. Sin embargo, tales materiales, cuando se añaden, no deben interferir excesivamente con las actividades biológicas de los componentes de las composiciones de la presente invención. Las formulaciones pueden esterilizarse y, si se

desea, mezclarse con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes, aromatizantes y/o sustancias aromáticas y similares que no interaccionan perjudicialmente con el (los) ácido(s) nucleico(s) de la formulación.

Las suspensiones acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión que incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano. La suspensión también puede contener estabilizadores.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas caracterizadas en la invención incluyen (a) uno o más compuestos de ARNi y (b) uno o más agentes que funcionan por un mecanismo no de ARNi y que son útiles en el tratamiento de un trastorno hemorrágico. Ejemplos de tales agentes incluyen, pero no se limitan a, un agente antiinflamatorio, agente antiesteatosis, agente antiviral y/o antifibrosis. Además, también pueden usarse otras sustancias comúnmente usadas para proteger el hígado, tales como silimarina, conjuntamente con los ARNi descritos en el presente documento. Otros agentes útiles para tratar enfermedades del hígado incluyen telbivudina, entecavir e inhibidores de la proteasa tales como telaprevir y otros desvelados, por ejemplo, en Tung *et al.*, publicaciones de solicitud de EE.UU. nº 2005/0148548, 2004/0167116 y 2003/0144217; y en Hale *et al.*, publicación de solicitud de EE.UU. nº 2004/0127488.

La toxicidad y eficacia terapéutica de tales compuestos pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o

animales experimentales, por ejemplo, para determinar la DL50 (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE50 (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación DL50/DE50. Se prefieren compuestos que presentan altos índices terapéuticos.

Los datos obtenidos de ensayos de cultivo celular y estudios en animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosificación para su uso en seres humanos. La dosificación de composiciones caracterizadas en el presente documento en la invención se encuentra generalmente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE50 con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Para cualquier compuesto usado en los métodos caracterizados en la invención, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Una dosis puede formularse en modelos animales para lograr un intervalo de concentración plasmática circulante del compuesto o, cuando convenga, del producto de polipéptido de una secuencia diana (por ejemplo, logrando una concentración disminuida del polipéptido) que incluye la CI_{50} (es decir, la concentración del compuesto de prueba que logra una inhibición al 50 % de los síntomas) como se ha determinado en cultivo celular. Tal información puede usarse para determinar con más exactitud dosis útiles en seres humanos. Los niveles en plasma pueden medirse, por ejemplo, por cromatografía líquida de alta resolución.

Además de su administración, como se trata

anteriormente, los ARNi caracterizados en la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes conocidos eficaces en el tratamiento de procesos patológicos que están mediados por sobrecarga de hierro y que pueden ser tratados inhibiendo la expresión de TMPRSS6. En cualquier caso, el médico que administra puede ajustar la cantidad y el momento exacto de la administración de ARNi basándose en resultados observados usando medidas estándar de eficacia conocidas en la técnica o descritas en el presente documento.

V. Métodos para inhibir la expresión TMPRSS6

La presente invención proporciona métodos para inhibir la expresión de una TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula. Los métodos incluyen poner en contacto una célula con un agente de ARNi, por ejemplo, un agente de ARNi bicatenario, en una cantidad eficaz para inhibir la expresión de la TMPRSS6 en la célula, inhibiendo así la expresión de la TMPRSS6 en la célula.

La puesta en contacto de una célula con un agente de ARNi bicatenario puede hacerse *in vitro* o *in vivo*. La puesta en contacto de una célula *in vivo* con el agente de ARNi incluye poner en contacto una célula o grupo de células dentro de un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano, con el agente de ARNi. También son posibles combinaciones de métodos *in vitro* e *in vivo* de poner en contacto. La puesta en contacto puede ser directa o indirecta, como se trata anteriormente. Además, la puesta en contacto de una célula puede llevarse a cabo mediante un ligando que elige diana, que incluye cualquier ligando descrito en el presente documento o conocido en la técnica. En realizaciones preferidas, el ligando que elige diana es un resto de hidrato de carbono, por ejemplo, un ligando de

GalNAc3, o cualquier otro ligando que dirige el agente de ARNi a un sitio de interés, por ejemplo, el hígado de un sujeto.

El término “inhibir”, como se usa en el presente documento, se usa indistintamente con “reducir”, “silenciar”, “regular por disminución” y otros términos similares, e incluye cualquier nivel de inhibición.

La expresión “inhibir la expresión de un TMPRSS6”, pretende referirse a la inhibición de la expresión de cualquier gen TMPRSS6 (tal como, por ejemplo, un gen TMPRSS6 de ratón, un gen TMPRSS6 de rata, un gen TMPRSS6 de mono o un gen TMPRSS6 humano) además de variantes o mutantes de un gen TMPRSS6. Así, el gen TMPRSS6 puede ser un gen TMPRSS6 no mutante, un gen TMPRSS6 mutante o un gen TMPRSS6 transgénico en el contexto de una célula genéticamente manipulada, grupo de células u organismo.

“Inhibir la expresión de un gen TMPRSS6” incluye cualquier nivel de inhibición de un gen TMPRSS6, por ejemplo, supresión al menos parcial de la expresión de un gen TMPRSS6. La expresión del gen TMPRSS6 puede evaluarse basándose en el nivel, o el cambio en el nivel, de cualquier variable asociada a la expresión del gen TMPRSS6, por ejemplo, nivel de ARNm de TMPRSS6, nivel de proteína TMPRSS6, o niveles de lípidos. Este nivel puede evaluarse en una célula individual o en un grupo de células, que incluyen, por ejemplo, una muestra derivada de un sujeto.

La inhibición puede evaluarse por una disminución en un nivel absoluto o relativo de una o más de estas variables que están asociadas a la expresión de TMPRSS6 en comparación con un nivel de control. El nivel de control puede ser cualquier tipo de nivel de control que se utiliza en la materia, por ejemplo, un nivel inicial pre-dosis, o

un nivel determinado a partir de un sujeto, célula o muestra similar que no está tratado o está tratado con un control (tal como, por ejemplo, control solo de tampón o control de agente inactivo).

En algunas realizaciones de los métodos de la invención, la expresión de un gen TMPRSS6 se inhibe al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 91 %, al menos aproximadamente el 92 %, al menos aproximadamente el 93 %, al menos aproximadamente el 94 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 %, o al menos aproximadamente el 99 %.

La inhibición de la expresión de un gen TMPRSS6 puede manifestarse por una reducción de la cantidad de ARNm expresado por una primera célula o grupo de células (tales células pueden estar presentes, por ejemplo, en una muestra derivada de un sujeto) en las que un gen TMPRSS6 se transcribe y que ha sido tratada o han sido tratadas (por ejemplo, poniendo en contacto la célula o células con un agente de ARNi de la invención, o administrando un agente de ARNi de la invención a un sujeto en el que las células

están o estaban presentes) de forma que se inhiba la expresión de un gen TMPRSS6, en comparación con una segunda célula o grupo de células sustancialmente idéntica a la primera célula o grupo de células, pero que no se ha tratado o no se han tratado así (célula(s) de control). En realizaciones preferidas, la inhibición se evalúa expresando el nivel de ARNm en células tratadas como un porcentaje del nivel de ARNm en células de control, usando la siguiente fórmula:

$$\frac{(\text{ARNm en células de control}) - (\text{ARNm en células tratadas})}{(\text{ARNm en células de control})} \cdot 100\ \%$$

Alternativamente, la inhibición de la expresión de un gen TMPRSS6 puede evaluarse en términos de una reducción de un parámetro que está funcionalmente ligado a la expresión del gen TMPRSS6, por ejemplo, la expresión de proteínas TMPRSS6, expresión del gen o proteína hepcidina, o niveles de hierro en tejidos o suero. El silenciamiento del gen TMPRSS6 puede determinarse en cualquier célula que exprese TMPRSS6, tanto constitutivamente como por ingeniería genómica, y por cualquier ensayo conocidos en la técnica. El hígado es el principal sitio de expresión de TMPRSS6. Otros sitios de expresión significativos incluyen los riñones y el útero.

La inhibición de la expresión de una proteína TMPRSS6 puede manifestarse por una reducción en el nivel de la proteína TMPRSS6 que se expresa por una célula o grupo de células (por ejemplo, el nivel de proteína expresada en una muestra derivada de un sujeto). Como se ha explicado anteriormente para la evaluación de la supresión de ARNm, la inhibición de los niveles de expresión de proteína en una célula tratada o grupo de células puede expresarse similarmente como un porcentaje del nivel de proteína en

una célula de control o grupo de células.

Una célula de control o grupo de células que puede usarse para evaluar la inhibición de la expresión de un gen TMPRSS6 incluye una célula o grupo de células que todavía no se ha puesto en contacto con un agente de ARNi de la invención. Por ejemplo, la célula de control o grupo de células puede derivarse de un sujeto individual (por ejemplo, un sujeto humano o animal) antes del tratamiento del sujeto con un agente de ARNi.

El nivel de ARNm de TMPRSS6 que se expresa por una célula o grupo de células puede determinarse usando cualquier método conocido en la técnica para evaluar la expresión de ARNm. En una realización, el nivel de expresión de TMPRSS6 en una muestra se determina detectando un polinucleótido transcrito, o porción del mismo, por ejemplo, ARNm del gen TMPRSS6. El ARN puede extraerse de células usando técnicas de extracción de ARN que incluyen, por ejemplo, usando extracción con fenol ácido/isotiocianato de guanidina (RNAzol B; Biogenesis), kits de preparación de ARN RNeasy (Qiagen) o PAXgene (PreAnalytix, Suiza). Formatos de ensayo típicos que utilizan hibridación de ácidos ribonucleicos incluyen ensayos de transcripción nuclear, RT-PCR, ensayos de protección con RNasa (Melton *et al.*, *Nuc. Acids Res*. 12:7035), transferencia Northern, hibridación *in situ* y análisis de micromatrices.

En una realización, el nivel de expresión de TMPRSS6 se determina usando una sonda de ácido nucleico. El término “sonda”, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier molécula que puede unirse selectivamente a un TMPRSS6 específico. Las sondas pueden sintetizarse por un experto en la materia, o derivarse de preparaciones

biológicas apropiadas. Las sondas pueden diseñarse específicamente para ser marcadas. Ejemplos de moléculas que pueden utilizarse como sondas incluyen, pero no se limitan a, ARN, ADN, proteínas, anticuerpos y moléculas orgánicas.

Puede usarse ARNm aislado en ensayos de hibridación o amplificación que incluyen, pero no se limitan a, análisis Southern o Northern, análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y matrices de sondas. Un método para la determinación de niveles de ARNm implica poner en contacto el ARNm aislado con una molécula de ácido nucleico (sonda) que puede hibridarse con ARNm de TMPRSS6. En una realización, el ARNm se inmoviliza sobre una superficie sólida y se pone en contacto con una sonda, por ejemplo, migrando el ARNm aislado sobre un gel de agarosa y transfiriendo el ARNm del gel a una membrana, tal como nitrocelulosa. En una realización alternativa, la(s) sonda(s) se inmoviliza(n) sobre una superficie sólida y el ARNm se pone en contacto con la(s) sonda(s), por ejemplo, en un matriz de chip génico Affymetrix. Un experto puede adaptar fácilmente métodos de detección de ARNm conocidos para su uso en determinar el nivel de ARNm de TMPRSS6.

Un método alternativo para determinar el nivel de expresión de TMPRSS6 en una muestra implica el proceso de amplificación de ácido nucleico y/o transcriptasa inversa (para preparar ADNc) de, por ejemplo, ARNm en la muestra, por ejemplo, por RT-PCR (la realización experimental expuesta en Mullis, 1987, patente de EE.UU. nº 4,683,202), reacción en cadena de la ligasa (Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:189-193), replicación auto-sostenida de secuencias (Guatelli et al. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:1874-1878), sistema de amplificación transcripcional

(Kwoh *et al.* (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:1173-1177), Q-beta replicasa (Lizardi *et al.* (1988) *Bio/Technology* 6:1197), replicación por círculo rodante (Lizardi et al., patente de EE.UU. nº 5,854,033) o cualquier otro método de amplificación de ácidos nucleicos, seguido de la detección de las moléculas amplificadas usando técnicas muy conocidas para aquellos expertos en la materia. Estos esquemas de detección son especialmente útiles para la detección de moléculas de ácidos nucleicos si tales moléculas están presentes en números muy bajos. En aspectos particulares de la invención, el nivel de expresión de TMPRSS6 se determina por RT-PCR fluorogénica cuantitativa (es decir, el sistema TaqMan™).

Los niveles de expresión de ARNm de TMPRSS6 pueden monitorizarse usando una transferencia en membrana (tal como se usa en análisis de hibridación tales como Northern, Southern, puntual y similares), o micropocillos, tubos de muestra, geles, perlas o fibras (o cualquier soporte sólido que comprenda ácidos nucleicos unidos). Véanse las patentes de EE.UU. nº 5,770,722, 5,874,219, 5,744,305, 5,677,195 y 5,445,934, que se incorporan en el presente documento por referencia. La determinación del nivel de expresión de TMPRSS6 también puede comprender usar sondas de ácido nucleico en disolución.

En realizaciones preferidas, el nivel de expresión de ARNm se evalúa usando ensayos de ADN ramificado (ADNr) o PCR en tiempo real (qPCR). El uso de estos métodos se describe y ejemplifica en los ejemplos presentados en el presente documento.

El nivel de la expresión de proteínas TMPRSS6 puede determinarse usando cualquier método conocido en la técnica para la medición de niveles de proteína. Tales métodos

incluyen, por ejemplo, electroforesis, electroforesis capilar, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), cromatografía en capa fina (CCF), cromatografía de hiperdifusión, reacciones con precipitina fluida o en gel, espectroscopía de absorción, ensayos colorimétricos, ensayos espectrofotométricos, citometría de flujo, inmunodifusión (individual o doble), inmunoelectroforesis, transferencia Western, radioinmunoensayo (RIA), enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA), ensayos inmunofluorescentes, ensayos de electroquimioluminiscencia y similares.

El término “muestra”, como se usa en el presente documento, se refiere a una colección de fluidos, células o tejidos similares aislados de un sujeto, además de fluidos, células o tejidos presentes dentro de un sujeto. Ejemplos de fluidos biológicos incluyen sangre, suero y fluidos serosos, plasma, linfa, orina, líquido cefalorraquídeo, saliva, fluidos oculares y similares. Las muestras de tejido pueden incluir muestras de tejidos, órganos o regiones localizadas. Por ejemplo, las muestras pueden derivarse de órganos, partes de órganos, o fluidos o células particulares dentro de aquellos órganos. En ciertas realizaciones, las muestras pueden derivarse del hígado (por ejemplo, hígado completo o ciertos segmentos del hígado o ciertos tipos de células en el hígado tales como, por ejemplo, hepatocitos). En realizaciones preferidas, una “muestra derivada de un sujeto” se refiere a sangre o plasma extraído del sujeto. En otras realizaciones, una “muestra derivada de un sujeto” se refiere a tejido de hígado derivado del sujeto.

En algunas realizaciones de los métodos de la invención, el agente de ARNi se administra a un sujeto tal

que el agente de ARNi se administre a un sitio específico dentro del sujeto. La inhibición de la expresión de TMPRSS6 puede evaluarse usando mediciones del nivel o cambio en el nivel de ARNm de TMPRSS6 o proteína TMPRSS6 en una muestra derivada de fluido o tejido del sitio específico dentro del sujeto. En realizaciones preferidas, el sitio es el hígado. El sitio también puede ser una subsección o subgrupo de células de uno cualquiera de los sitios anteriormente mencionados. El sitio también puede incluir células que expresan un tipo particular de receptor.

VI. Métodos para tratar o prevenir un trastorno asociado a TMPRSS6

La presente invención también proporciona métodos para tratar o prevenir enfermedades y afecciones que pueden modularse por la expresión del gen TMPRSS6. Por ejemplo, las composiciones descritas en el presente documento pueden usarse para tratar cualquier trastorno asociado a sobrecarga de hierro, por ejemplo, α-talasemia (por ejemplo, β-talasemia o α-talasemia), hemocromatosis primaria, hemocromatosis secundaria, hemocromatosis juvenil grave, porfiria eritropoyética, anemia sideroblástica, anemia hemolítica, anemia diseritropoyética, o anemia de células falciformes. En una realización, un ARNi de TMPRSS6 se usa para tratar una hemoglobinopatía. Los ARNi de TMPRSS6 de la invención también pueden usarse para tratar niveles elevados de hierro debido a otras afecciones, tales como alcoholismo crónico.

En las talasemias, la médula ósea sintetiza cantidades insuficientes de una cadena de hemoglobina; esto reduce a su vez la producción de glóbulos rojos y produce anemia. Pueden afectarse tanto la cadena α como la β, pero las β-

talasemias son más comunes. Los bebés recién nacidos están sanos debido a que sus cuerpos todavía producen HbF, que no tiene cadenas β; durante los primeros meses de vidas, la médula ósea cambia a producir HbA, y empiezan a aparecer los síntomas.

Las β-talasemias resultan de la mutación con tanto alelos que no expresan (β°) como que expresan poco (β+) del gen HBB, las β-talasemias varían en gravedad dependiendo del genotipo, e incluyen β-talasemia minoritaria/de rasgo (β/β° o β/β+), β-talasemia intermedia (β°/β+) y β-talasemia mayor (β°/β° o β”7 β+).

La talasemia intermedia (TI) normalmente se presenta con poca hemólisis, mientras que la β-talasemia mayor (TM) normalmente va acompañada de abundante hemólisis que produce, por ejemplo, anemia y esplenomegalia; y eritropoyesis altamente ineficaz, que produce la conducción de médula ósea (cambios esqueléticos, osteopenia), elevada síntesis de eritropoyetina, hepato-esplenomegalia, consumo de hematínicos (anemia megablástica) y ácido úrico alto en la sangre. Los ARNi de la invención, por ejemplo, ARNi de TMPRSS6, son más aptos para tratar la sobrecarga de hierro que normalmente acompaña a la talasemia que es más similar a TI (por ejemplo, para tratar individuos que tienen un genotipo β°/β+, β/β° o β/β+).

Los síntomas de las β-talasemias también incluyen, por ejemplo, complicación debido a terapia, por ejemplo, sobrecarga de hierro, que produce endocrinopatía, fibrosis del hígado y fibrosis cardíaca. La administración de un agente de ARNi que se dirige a TMPRSS6 puede ser eficaz para tratar uno o más de estos síntomas.

Las α-talasemias resultan de la mutación con cualquier alelo que no expresa (a°) o que expresa poco (a+) de los genes HBA1 o HBA2, o las talasemias varían en gravedad dependiendo del genotipo, e incluyen el rasgo talasemia (-α/αα), Hb Bart e hidropesía fetal (a° /a°), a-talasemia menor (—/αα), (-α/-α) y enfermedad por HbH (-/-a). Se producen menos cadenas de a-globina, produciendo un exceso de cadenas β en adultos y exceso de cadenas γ en recién nacidos. El exceso de cadenas β forma tetrámeros inestables (llamada hemoglobina H o HbH de 4 cadenas beta), que tienen curvas de disociación de oxígeno anormales. La administración de un agente de ARNi que se dirige a TMPRSS6 puede ser eficaz para tratar sobrecarga de hierro en un sujeto que tiene una a-talasemia.

Los síntomas de la hemocromatosis incluyen, por ejemplo, dolor abdominal, dolor de articulaciones, fatiga, falta de energía, debilidad, oscurecimiento de la piel (frecuentemente denominado “bronceado”) y pérdida de pelo corporal. La administración de un agente de ARNi que se dirige a TMPRSS6 puede ser eficaz para tratar uno o más de estos síntomas.

Otros síntomas asociados a la sobrecarga de hierro incluyen riesgo elevado de enfermedad del hígado (cirrosis, cáncer), infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, osteoartritis, osteoporosis, síndrome metabólico, hipotiroidismo, hipogonadismo, y en algunos casos muerte prematura. La mala gestión del hierro que produce sobrecarga también puede acelerar enfermedades neurodegenerativas tales como Alzheimer, Parkinson de aparición temprana, Huntington, epilepsia y esclerosis múltiple. La administración de un agente de ARNi que se

dirige a TMPRSS6, por ejemplo, un ARNi descrito en las Tablas 1 o 2, puede tratar uno o más de estos síntomas, o prevenir el desarrollo o progresión de una enfermedad o trastorno que se agrava por elevados niveles de hierro.

Los métodos de la invención se refieren adicionalmente al uso de un agente de ARNi o una composición farmacéutica del mismo, por ejemplo, para tratar un trastorno asociado a sobrecarga de hierro, en combinación con otros productos farmacéuticos y/u otros métodos terapéuticos, por ejemplo, con productos farmacéuticos conocidos y/o métodos terapéuticos conocidos, tales como, por ejemplo, aquellos que actualmente se emplean para tratar estos trastornos. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un agente de ARNi que se dirige a TMPRSS6 se administra en combinación con, por ejemplo, quelantes de hierro (por ejemplo, desferoxamina), ácido fólico, una transfusión de sangre, una flebotomía, agentes para tratar úlceras, agentes para aumentar los niveles de hemoglobina fetal (por ejemplo, hidroxiurea), agentes para controlar la infección (por ejemplo, antibióticos y antivirales), agentes para tratar estado trombótico, o un trasplante de citoblastos o de médula ósea. Un trasplante de citoblastos puede utilizar citoblastos de un cordón umbilical, tal como de un pariente, por ejemplo, un hermano. Quelantes de hierro a modo de ejemplo incluyen desferoxamina, Deferasirox (Exjade), deferiprona, vitamina E, aceite de germen de trigo, tocofersolan e indicaxantina.

El agente de ARNi y un agente terapéutico adicional pueden administrarse en la misma composición, por ejemplo, parenteralmente, o el agente terapéutico adicional puede administrarse como parte de una composición separada o por otro método descrito en el presente documento. La

administración del agente de ARNi y el agente terapéutico adicional puede ser al mismo tiempo, o en momentos diferentes y, en cualquier orden.

La administración del agente de ARNi de la invención puede reducir los niveles de hierro, reducir los niveles de ferritina y/o reducir los niveles de saturación de transferrina. Por ejemplo, la administración del ARNbc puede reducir los niveles de hierro en suero y/o reducir los niveles de ferritina en suero. Los niveles de saturación de transferrina pueden reducirse el 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, o más. En otra realización, los niveles de saturación de transferrina siguen siendo inferiores durante 7 días, 10 días, 20 días, 30 días, o más tras la administración.

Los niveles de saturación de transferrina pueden reducirse por debajo del 50 %, por debajo del 45 %, por debajo del 40 %, por debajo del 35 %, por debajo del 35 %, por debajo del 30 %, por debajo del 25 %, por debajo del 20 %, por debajo del 15 %, o inferiores. En otra realización, los niveles de saturación de transferrina inferiores se mantienen durante 7 días, 10 días, 20 días, 30 días, o más tras la administración. La saturación de transferrina es una medida de la cantidad de hierro unido a la transferrina del suero, y se corresponde con la relación de hierro en suero y la capacidad de unión a hierro total.

Los niveles de hierro en suero pueden reducirse el 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o más. En otra realización, los niveles de hierro en suero siguen siendo inferiores durante 7 días, 10 días, 20 días, 30 días, o más tras la administración.

La administración del agente de ARNi de la invención

produce preferentemente niveles reducidos de hierro en la sangre, y más particularmente en el suero, o en uno o más tejidos del mamífero. En algunas realizaciones, los niveles de hierro se reducen al menos el 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más, en comparación con los niveles de pretratamiento.

Por “reducir” en este contexto se indica una disminución estadísticamente significativa en tal nivel. La disminución puede ser, por ejemplo, al menos el 10 %, al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 % o más, y es preferentemente hasta un nivel aceptado como dentro del intervalo de lo normal para un individuo sin tal trastorno.

La administración del agente de ARNi de la invención puede aumentar los niveles de hepcidina en suero, y/o aumentar la expresión del gen hepcidina. Por ejemplo, la administración del ARNbc puede aumentar la hepcidina en suero al menos aproximadamente el 10 %, 25 %, 50 %, 100 %, 150 %, 200 %, 250 %, 300 %, o más. En otro ejemplo, la administración del ARNbc puede aumentar los niveles de ARNm de hepcidina al menos aproximadamente 1.5 veces, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, o más.

La eficacia del tratamiento o prevención de la enfermedad puede evaluarse, por ejemplo, midiendo la progresión de la enfermedad, remisión de la enfermedad, gravedad de los síntomas, reducción en el dolor, calidad de vida, dosis de una medicación requerida para sostener un efecto del tratamiento, nivel de un marcador de enfermedad o cualquier otro parámetro medible apropiado para una enfermedad dada que está tratándose o elegida para prevención. Está perfectamente dentro de la capacidad de un experto en la materia monitorizar la eficacia del tratamiento o la prevención midiendo uno cualquiera de

tales parámetros, o cualquier combinación de parámetros. Por ejemplo, los niveles de saturación de transferrina o ferritina en suero pueden monitorizarse para la eficacia de una pauta de tratamiento dada.

Las pruebas del nivel de hierro normalmente se realizan en una muestra de sangre de un paciente. Una prueba del nivel de hierro mide la cantidad de hierro en el suero de la sangre que está siendo llevada por las proteínas transferrina. Una prueba de TIBC (capacidad de unión a hierro total) mide la cantidad de hierro que la sangre llevaría si la transferrina estuviera completamente saturada. Como la transferrina se produce por el hígado, la TIBC puede usarse para monitorizar la función del hígado y nutrición. La prueba de transferrina es una medida directa de niveles de transferrina (también llamada siderofilina) en la sangre. El nivel de saturación de transferrina puede calcularse dividiendo el nivel de hierro en suero entre la TIBC. La prueba de ferritina mide el nivel de una proteína en la sangre que guarda hierro para uso posterior por el cuerpo.

Los tratamientos de ARNi descritos en el presente documento pueden usarse para tratar individuos aquejados de un trastorno asociado a TMPRSS6, por ejemplo, elevados niveles de hierro, como puede indicarse por niveles de hierro en suero, por ejemplo, niveles de hierro que miden más de 350 μg/dl, más de 500 μg/dl, más de 1000 μg/dl, o más. En una realización, niveles elevados de hierro en suero, por ejemplo, superiores a 15, 20, 25, o 30 mg/g de peso seco.

Los tratamientos con ARNi descritos en el presente documento también pueden usarse para tratar individuos que tienen elevados niveles de hierro, como puede indicarse por

elevados niveles de ferritina en suero, por ejemplo, niveles de ferritina que miden más de 300 μg/l, más de 500 μg/l, más de 1000 μg/l, más de 1500 μg/l, más de 2000 μg/l, más de 2500 μg/l, o 3000 μg/l, o más.

Los tratamientos con ARNi descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar individuos que tienen elevados niveles de hierro, como puede indicarse por elevados niveles de transferrina en suero, por ejemplo, niveles de transferrina que miden más de 400 mg/dl, más de 500 mg/L, más de 1000 mg/dl, o más.

Los tratamientos con ARNi descritos en el presente documento también pueden usarse para tratar individuos que tienen niveles moderadamente elevados de hierro, como puede indicarse por niveles de saturación de transferrina moderadamente elevados, por ejemplo, niveles de saturación del 40 %, 45 %, o del 50 % o más. Además, el tratamiento descrito en el presente documento también puede usarse para prevenir elevados niveles de hierro en individuos con solo elevaciones menores en la saturación de transferrina. Un experto en la materia puede monitorizar fácilmente los niveles de saturación de transferrina en sujetos que reciben tratamiento con ARNi como se describe en el presente documento y ensayar una reducción en los niveles de saturación de transferrina de al menos el 5 % o el 10 %.

Los tratamientos con ARNi descritos en el presente documento también pueden usarse para tratar individuos que tienen elevados niveles de hierro, como puede indicarse por un valor de TIBC superior a 400 μg/dl, superior a 500 μg/dl, o superior a 1000 μg/dl, o más.

En algunas realizaciones, individuos en necesidad de tratamiento con un agente de ARNi de la invención tienen niveles de hematocrito reducidos, niveles de hemoglobina

reducidos, elevada anchura de la distribución de glóbulos rojos, elevado número de reticulocitos, reducido número de glóbulos rojos maduros, elevada capacidad de unión a hierro insaturado, reducida eritropoyesis ineficaz, reducida hematopoyesis extramedular, y/o reducidos niveles de expresión de HAMP1.

Un paciente puede monitorizarse adicionalmente por ensayo del nivel de azúcar (glucosa) en sangre o un nivel de fetoproteína, por ecocardiograma (por ejemplo, para examinar la función del corazón), electrocardiograma (ECG) (por ejemplo, para mirar la actividad eléctrica del corazón), pruebas de obtención de imágenes (tales como TAC, IRM y ultrasonidos) y pruebas de la función del hígado. El exceso de tinción de hierro o concentraciones de hierro pueden medirse en muestras de biopsia del hígado, o para confirmar el grado de daño al hígado, por ejemplo, la etapa de enfermedad del hígado.

Un tratamiento o efecto preventivo es evidente cuando hay una mejora estadísticamente significativa en uno o más parámetros del estado de enfermedad, o por una imposibilidad para empeorar o desarrollar síntomas que de otro modo se anticiparían. Como un ejemplo, un cambio favorable de al menos el 10 % en un parámetro medible de enfermedad, y preferentemente al menos el 20 %, 30 %, 40 %, 50 % o más, puede ser indicativo de tratamiento eficaz. La eficacia de un fármaco de ARNi dado o formulación de ese fármaco también puede determinarse usando un modelo animal experimental para la enfermedad dada como se conoce en la técnica. Si se usa un modelo animal experimental, la eficacia de tratamiento se evidencia cuando se observa una reducción estadísticamente significativa en un marcador o síntoma.

Alternativamente, la eficacia puede medirse por una reducción en la gravedad de enfermedad como se ha determinado por un experto en la materia del diagnóstico basándose en una escala de clasificación de la gravedad de la enfermedad clínicamente aceptada.

Como se usa en el presente documento, un “sujeto” incluye un animal humano o no humano, preferentemente un vertebrado, y más preferentemente un mamífero. Un sujeto puede incluir un organismo transgénico. Lo más preferentemente, el sujeto es un ser humano, tal como un ser humano que padece o predispuesto a desarrollar un trastorno asociado a TMPRSS6.

En algunas realizaciones de los métodos de la invención, la expresión de TMPRSS6 disminuye durante una duración prolongada, por ejemplo, al menos una semana, dos semanas, tres semanas o cuatro semanas o más. Por ejemplo, en ciertos casos, la expresión del gen TMPRSS6 se suprime al menos aproximadamente el 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, o el 100 % por administración de un agente de ARNi descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el gen TMPRSS6 se suprime al menos aproximadamente el 60 %, 70 % o el 80 % por administración del agente de ARNi. En algunas realizaciones, el gen TMPRSS6 se suprime al menos aproximadamente el 85 %, 90 % o el 95 % por administración del oligonucleótido bicatenario. En otra realización, el gen TMPRSS6 sigue suprimido durante 7 días, 10 días, 20 días, 30 días, o más tras la administración.

Los agentes de ARNi de la invención pueden administrarse a un sujeto usando cualquier modo de administración conocido en la técnica, que incluye, pero no

se limita a subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraocular, intrabronquial, intrapleural, intraperitoneal, intrarterial, linfática, cerebroespinal, y cualquier combinación de los mismos. En realizaciones preferidas, los agentes se administran subcutáneamente.

En algunas realizaciones, la administración es mediante una inyección de liberación prolongada. Una inyección de liberación prolongada puede liberar el agente de ARNi de una forma coherente durante un periodo de tiempo prolongado. Así, una inyección de liberación prolongada puede reducir la frecuencia de dosificación necesaria para obtener un efecto deseado, por ejemplo, una inhibición deseada de TMPRSS6, o un efecto terapéutico o profiláctico. Una inyección de liberación prolongada puede también proporcionar concentraciones más coherentes en suero. Las inyecciones de liberación prolongada pueden incluir inyecciones subcutáneas o inyecciones intramusculares. En realizaciones preferidas, la inyección de liberación prolongada es una inyección subcutánea.

En algunas realizaciones, la administración es mediante una bomba. La bomba puede ser una bomba externa o una bomba quirúrgicamente implantada. En ciertas realizaciones, la bomba es una bomba osmótica subcutáneamente implantada. En otras realizaciones, la bomba es una bomba de infusión. Una bomba de infusión puede usarse para infusiones intravenosas, subcutáneas, arteriales o epidurales. En realizaciones preferidas, la bomba de infusión es una bomba de infusión subcutánea. En otras realizaciones, la bomba es una bomba quirúrgicamente implantada que administra el agente de ARNi al hígado.

Otros modos de administración incluyen administración epidural, intracerebral, intracerebroventricular, nasal,

intraarterial, intracardíaca, infusión intraósea, intratecal e intravítrea, y pulmonar. El modo de administración puede elegirse basándose en si se desea tratamiento local o sistémico y basándose en el área que va a tratarse. La vía y sitio de administración puede elegirse para potenciar el direccionamiento.

El método incluye administrar un agente de ARNi, por ejemplo, a dosis suficientes para disminuir los niveles de ARNm de TMPRSS6 durante al menos 5, más preferentemente 7, 10, 14, 21, 25, 30 o 40 días; y opcionalmente, administrar una segunda dosis única de ARNbc, en el que la segunda dosis única se administra al menos 5, más preferentemente 7, 10, 14, 21, 25, 30 o 40 días después de administrar la primera dosis única, inhibiendo así la expresión del gen TMPRSS6 en un sujeto.

En una realización, la dosis del agente de ARNi de la invención se administra no más de una vez cada cuatro semanas, no más de una vez cada tres semanas, no más de una vez cada dos semanas, o no más de una vez cada semana. En otra realización, las administraciones pueden mantenerse durante uno, dos, tres o seis meses, o un año o más. En otra realización, las dosis del agente de ARNi de la invención se administran una vez a la semana durante tres semanas.

En general, el agente de ARNi no activa el sistema inmunitario, por ejemplo, no aumenta los niveles de citocinas, tales como niveles de TNF-alfa o IFN-alfa. Por ejemplo, cuando se mide por un ensayo, tal como un ensayo de PBMC *in vitro*, tal como se describe en el presente documento, el aumento en los niveles de TNF-alfa o IFN-alfa es inferior al 30 %, 20 % o el 10 % de las células de control tratadas con un ARNbc de control, tal como un ARNbc

que no se dirige a TMPRSS6.

Por ejemplo, un sujeto puede administrarse con una cantidad terapéutica de un agente de ARNi, tal como 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg, 1.5 mg/kg, 2.0 mg/kg o 2.5 mg/kg o 3mg/kg de ARNbc. El agente de ARNi puede administrarse por infusión intravenosa durante un periodo de tiempo, tal como durante un periodo de 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos o 25 minutos. La administración se repite, por ejemplo, regularmente, tal como cada dos semanas (es decir, cada dos semanas) durante un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses o más. Después de una pauta de tratamiento inicial, los tratamientos pueden administrarse menos frecuentemente. Por ejemplo, después de la administración cada dos semanas durante tres meses, la administración puede repetirse una vez al mes, durante seis meses o un año o más. La administración del agente de ARNi puede reducir los niveles de TMPRSS6, por ejemplo, en una célula, tejido, sangre, orina u otro compartimento del paciente al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 % o al menos el 90 % o más.

Antes de la administración de una dosis completa del agente de ARNi, los pacientes pueden administrarse con una dosis más pequeña, tal como una dosis que resulta en menos del 5 % de reacción de infusión, y monitorizarse para efectos adversos, tales como una reacción alérgica, o para niveles de lípidos o tensión arterial elevados. En otro ejemplo, el paciente puede monitorizarse para efectos inmunoestimulantes no deseados, tales como elevados niveles de citocinas (por ejemplo, TNF-alfa o INF-alfa).

Muchos trastornos asociados a elevados niveles de

hierro son hereditarios. Por tanto, un paciente en necesidad de un ARNi de TMPRSS6 puede identificarse tomando una historia familiar. Un profesional médico tal como un doctor, enfermera o miembro de familia puede tomar una historia familiar antes de prescribir o administrar un ARNbc de TMPRSS6. También puede realizarse una prueba de ADN en el paciente para identificar una mutación en el gen TMPRSS6, antes de administrar un ARNbc de TMPRSS6 al paciente. Por ejemplo, el diagnóstico de hemocromatosis hereditaria puede confirmarse identificando las dos mutaciones del gen HFE (hemocromatosis) C282Y y H63D, según Nº de acceso de GenBank CAB07442.1 (GI: 1890180, registro fechado el 23 de octubre de 2008).

Es evidente un tratamiento o efecto preventivo cuando hay una mejora estadísticamente significativa en uno o más de los parámetros del estado de enfermedad, o por una imposibilidad para empeorar o desarrollar síntomas que de otro modo se anticiparían. Como un ejemplo, un cambio favorable de al menos el 10 % en un parámetro medible de enfermedad, y preferentemente al menos el 20 %, 30 %, 40 %, 50 % o más, puede ser indicativo de tratamiento eficaz. La eficacia para un agente de ARNi dado de la invención o formulación de ese agente de ARNi también puede determinarse usando un modelo animal experimental para la enfermedad dada como se conoce en la técnica. Si se usa un modelo animal experimental, la eficacia del tratamiento se prueba cuando se observa una reducción estadísticamente significativa en un marcador o síntoma.

En una realización, el agente de ARNi se administra a una dosis de entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg, por ejemplo, entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 0.5 mg/kg,

entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg, entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg, entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg, entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 15 mg/kg y aproximadamente 25 mg/kg, entre aproximadamente 20 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 25 mg/kg y aproximadamente 35 mg/kg, o entre aproximadamente 40 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg.

En algunas realizaciones, el agente de ARNi se administra a una dosis de aproximadamente 0.25 mg/kg, aproximadamente 0.5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 7 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 9 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 11 mg/kg, aproximadamente 12 mg/kg, aproximadamente 13 mg/kg, aproximadamente 14 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 16 mg/kg, aproximadamente 17 mg/kg, aproximadamente 18 mg/kg, aproximadamente 19 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 21 mg/kg, aproximadamente 22 mg/kg, aproximadamente 23 mg/kg, aproximadamente 24 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 26 mg/kg, aproximadamente 27 mg/kg, aproximadamente 28 mg/kg, aproximadamente 29 mg/kg, 30 mg/kg, aproximadamente 31 mg/kg, aproximadamente 32 mg/kg, aproximadamente 33 mg/kg, aproximadamente 34 mg/kg, aproximadamente 35 mg/kg, aproximadamente 36 mg/kg, aproximadamente 37 mg/kg, aproximadamente 38 mg/kg,

aproximadamente 39 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 41 mg/kg, aproximadamente 42 mg/kg, aproximadamente 43 mg/kg, aproximadamente 44 mg/kg, aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 46 mg/kg, aproximadamente 47 mg/kg, aproximadamente 48 mg/kg, aproximadamente 49 mg/kg o aproximadamente 50 mg/kg.

En ciertas realizaciones, por ejemplo, cuando una composición de la invención comprende un ARNbc como se describe en el presente documento y un lípido, los sujetos pueden administrarse con una cantidad terapéutica de ARNi, tal como aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 0.2 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 0.2 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 0.3 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 0.3 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 0.4 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 0.4 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 0.5 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 0.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 1.5 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 1.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg a aproximadamente 2.5 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg,

aproximadamente 3.5 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 4.5 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 4.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 5.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 6.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 7 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 7.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 8.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 9 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o aproximadamente 9.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Valores e intervalos intermedios a los valores citados también pretenden ser parte de la presente invención.

Por ejemplo, el ARNbc puede administrarse a una dosis de aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, o aproximadamente 10 mg/kg. Valores e intervalos intermedios a los valores citados también pretenden ser parte de la presente invención.

En ciertas realizaciones de la invención, por ejemplo, cuando un agente de ARNi bicatenario incluye una o más

modificaciones (por ejemplo, motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, que incluyen un motivo tal en o cerca del sitio de escisión del agente), seis enlaces fosforotioato, y un ligando, un agente tal se administra a una dosis de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.5 mg/kg, aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.4 mg/kg, aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.3 mg/kg, aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.2 mg/kg, aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.1 mg/kg, aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 0.09 mg/kg, aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 0.08 mg/kg, aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 0.07 mg/kg, aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 0.06 mg/kg, aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 0.05 mg/kg, aproximadamente 0.02 a aproximadamente 0.5 mg/kg, aproximadamente 0.02 a aproximadamente 0.4 mg/kg, aproximadamente 0.02 a aproximadamente 0.3 mg/kg, aproximadamente 0.02 a aproximadamente 0.2 mg/kg, aproximadamente 0.02 a aproximadamente 0.1 mg/kg, aproximadamente 0.02 mg/kg a aproximadamente 0.09 mg/kg, aproximadamente 0.02 mg/kg a aproximadamente 0.08 mg/kg, aproximadamente 0.02 mg/kg a aproximadamente 0.07 mg/kg, aproximadamente 0.02 mg/kg a aproximadamente 0.06 mg/kg, aproximadamente 0.02 mg/kg a aproximadamente 0.05 mg/kg, aproximadamente 0.03 a aproximadamente 0.5 mg/kg, aproximadamente 0.03 a aproximadamente 0.4 mg/kg, aproximadamente 0.03 a aproximadamente 0.3 mg/kg, aproximadamente 0.03 a aproximadamente 0.2 mg/kg, aproximadamente 0.03 a aproximadamente 0.1 mg/kg, aproximadamente 0.03 mg/kg a aproximadamente 0.09 mg/kg, aproximadamente 0.03 mg/kg a aproximadamente 0.08 mg/kg, aproximadamente 0.03 mg/kg a

aproximadamente 0.07 mg/kg, aproximadamente 0.03 mg/kg a aproximadamente 0.06 mg/kg, aproximadamente 0.03 mg/kg a aproximadamente 0.05 mg/kg, aproximadamente 0.04 a aproximadamente 0.5 mg/kg, aproximadamente 0.04 a aproximadamente 0.4 mg/kg, aproximadamente 0.04 a aproximadamente 0.3 mg/kg, aproximadamente 0.04 a aproximadamente 0.2 mg/kg, aproximadamente 0.04 a aproximadamente 0.1 mg/kg, aproximadamente 0.04 mg/kg a aproximadamente 0.09 mg/kg, aproximadamente 0.04 mg/kg a aproximadamente 0.08 mg/kg, aproximadamente 0.04 mg/kg a aproximadamente 0.07 mg/kg, aproximadamente 0.04 mg/kg a aproximadamente 0.06 mg/kg, aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.5 mg/kg, aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.4 mg/kg, aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.3 mg/kg, aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.2 mg/kg, aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.1 mg/kg, aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 0.09 mg/kg, aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 0.08 mg/kg, o aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 0.07 mg/kg. Valores e intervalos intermedios a los anteriores valores citados también pretenden ser parte de la presente invención, por ejemplo, el agente de ARNi puede administrarse al sujeto a una dosis de aproximadamente 0.015 mg/kg a aproximadamente 0.45 mg/mg.

Por ejemplo, el agente de ARNi, por ejemplo, el agente de ARNi en una composición farmacéutica, puede administrarse a una dosis de aproximadamente 0.01 mg/kg, 0.0125 mg/kg, 0.015 mg/kg, 0.0175 mg/kg, 0.02 mg/kg, 0.0225 mg/kg, 0.025 mg/kg, 0.0275 mg/kg, 0.03 mg/kg, 0.0325 mg/kg, 0.035 mg/kg, 0.0375 mg/kg, 0.04 mg/kg, 0.0425 mg/kg, 0.045 mg/kg, 0.0475 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.0525 mg/kg, 0.055 mg/kg,

0.0575 mg/kg, 0.06 mg/kg, 0.0625 mg/kg, 0.065 mg/kg, 0.0675 mg/kg, 0.07 mg/kg, 0.0725 mg/kg, 0.075 mg/kg, 0.0775 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.0825 mg/kg, 0.085 mg/kg, 0.0875 mg/kg, 0.09 mg/kg, 0.0925 mg/kg, 0.095 mg/kg, 0.0975 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.125 mg/kg, 0.15 mg/kg, 0.175 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.225 mg/kg, 0.25 mg/kg, 0.275 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.325 mg/kg, 0.35 mg/kg, 0.375 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.425 mg/kg, 0.45 mg/kg, 0.475 mg/kg, o aproximadamente 0.5 mg/kg. Valores intermedios a los anteriores valores citados también pretenden ser parte de la presente invención.

La dosis de un agente de ARNi que se administra a un sujeto puede adaptarse para equilibrar los riesgos y beneficios de una dosis particular, por ejemplo, para lograr un nivel deseado de supresión del gen TMPRSS6 (como se evalúa, por ejemplo, basándose en la supresión de ARNm de TMPRSS6, la expresión de proteínas TMPRSS6, o una reducción en los niveles de lípidos) o un efecto terapéutico o profiláctico deseado, mientras que al mismo tiempo se evitan efectos secundarios no deseables.

En algunas realizaciones, el agente de ARNi se administra en dos o más dosis. Si se desea facilitar infusiones repetidas o frecuentes, puede ser recomendable la implantación de un dispositivo de administración, por ejemplo, una bomba, prótesis endovascular semi-permanente (por ejemplo, intravenosa, intraperitoneal, intracisternal o intracapsular), o depósito. En algunas realizaciones, el número o cantidad de dosis posteriores depende del logro de un efecto deseado, por ejemplo, la supresión de un gen TMPRSS6, o el logro de un efecto terapéutico o profiláctico, por ejemplo, reducir la sobrecarga de hierro. En algunas realizaciones, el agente de ARNi se administra según un programa. Por ejemplo, el agente de ARNi puede

administrarse una vez por semana, dos veces por semana, tres veces por semana, cuatro veces por semana o cinco veces por semana. En algunas realizaciones, el programa implica administraciones regularmente separadas, por ejemplo, cada hora, cada cuatro horas, cada seis horas, cada ocho horas, cada doce horas, diariamente, cada 2 días, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, semanalmente, cada dos semanas o mensualmente. En otras realizaciones, el programa implica administraciones estrechamente separadas, seguido de un periodo de tiempo más largo durante el cual el agente no se administra. Por ejemplo, el programa puede implicar un conjunto inicial de dosis que se administran en un periodo de tiempo relativamente corto (por ejemplo, aproximadamente cada 6 horas, aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente cada 48 horas o aproximadamente cada 72 horas), seguido de un periodo de tiempo más largo (por ejemplo, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas o aproximadamente 8 semanas) durante el cual el agente de ARNi no se administra. En una realización, el agente de ARNi se administra inicialmente cada hora y después se administra a un mayor intervalo (por ejemplo, diariamente, semanalmente, cada dos semanas o mensualmente). En otra realización, el agente de ARNi se administra inicialmente diariamente y después se administra a un intervalo más grande (por ejemplo, semanalmente, bisemanalmente o mensualmente). En ciertas realizaciones, el intervalo más largo aumenta con el tiempo o se determina basándose en el logro de un efecto deseado. En una realización específica, el agente de ARNi se administra una

vez al día durante una primera semana, seguido de dosificación semanal empezando en el octavo día de la administración. En otra realización específica, el agente de ARNi se administra cada dos días durante una primera semana, seguido de dosificación semanal empezando en el octavo día de administración.

En algunas realizaciones, el agente de ARNi se administra en una pauta de dosificación que incluye una "fase de carga" de administraciones estrechamente separadas que puede ir seguida de una "fase de mantenimiento", en la que el agente de ARNi se administra a intervalos más separados. En una realización, la fase de carga comprende cinco administraciones diarias del agente de ARNi durante la primera semana. En otra realización, la fase de mantenimiento comprende una o dos administraciones semanales del agente de ARNi. En otra realización, la fase de mantenimiento dura durante 5 semanas.

Cualquiera de estos programas puede repetirse opcionalmente una o más iteraciones. El número de iteraciones puede depender del logro de un efecto deseado, por ejemplo, la supresión de un gen TMPRSS6, y/o el logro de un efecto terapéutico o profiláctico, por ejemplo, reducir los niveles de hierro o reducir un síntoma de talasemia, por ejemplo, β-talasemia, o hemocromatosis.

En otro aspecto, la invención caracteriza un método de enseñar al usuario final, por ejemplo, un cuidador o un sujeto, cómo administrar un agente de ARNi descrito en el presente documento. El método incluye, opcionalmente, proporcionar al usuario final una o más dosis del agente de ARNi, e instruir al usuario final a administrar el agente de ARNi en una pauta descrita en el presente documento, enseñando así al usuario final.

VII. Kits

La presente invención también proporciona kits para usar cualquiera de los agentes de ARNi y/o realizar cualquiera de los métodos de la invención. Tales kits incluyen uno o más agentes de ARNi e instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones para inhibir la expresión de un TMPRSS6 en una célula poniendo en contacto la célula con el (los) agente(s) de ARNi en una cantidad eficaz para inhibir la expresión del TMPRSS6. Los kits pueden comprender opcionalmente además medios para poner en contacto la célula con el agente de ARNi (por ejemplo, un dispositivo de inyección), o medios para medir la inhibición de TMPRSS6 (por ejemplo, medios para medir la inhibición de ARNm de TMPRSS6 o proteína TTR). Tales medios para medir la inhibición de TMPRSS6 pueden comprender un medio para obtener una muestra de un sujeto, tal como, por ejemplo, una muestra de plasma. Los kits de la invención pueden comprender opcionalmente además medios para administrar el (los) agente(s) de ARNi a un sujeto o medios para determinar la cantidad terapéuticamente eficaz o profilácticamente eficaz.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Aunque pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en el presente documento en la práctica o prueba de los ARNi y métodos caracterizados en la invención, métodos adecuados y materiales se describen a continuación. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en el presente documento se

incorporan por referencia en su totalidad. En caso de conflicto, controlará la presente memoria descriptiva, que incluye definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son ilustrativos solo y no pretenden ser limitantes.

EJEMPLOS

Materiales y métodos

Se usaron los siguientes materiales y métodos en los ejemplos.

Síntesis de ADNc usando el kit de transcripción inversa de ADNc de alta capacidad de ABI (Applied Biosystems, Foster City, CA, Cat n.º 4368813)

Se añadió una mezcla maestra de 2 µl de 10X tampón, 0.8 µl de 25X dNTP, 2 µl de cebadores aleatorios, 1 µl de transcriptasa inversa, 1 µl de inhibidor de RNasa y 3.2 µl de H_2O por reacción en 10 µl de ARN total. Se generó ADNc usando un ciclador térmico Bio-Rad C-1000 o S-1000 (Hercules, CA) mediante las siguientes etapas: 25 ºC 10 min, 37 ºC 120 min, 85 ºC 5 s, 4 ºC mantenimiento.

Cultivo celular y transfecciones

Se cultivaron células Hep3B (ATCC, Manassas, VA) a casi confluencia a 37 ºC en una atmósfera de 5 % de CO_2 en medio EMEM (ATCC) complementado con 10 % de FBS, estreptomicina y glutamina (ATCC) antes de desprenderse de la placa por tripsinización. La transfección se llevó a cabo añadiendo 14.8 µl de Opti-MEM más 0.2 µl de Lipofectamine RNAiMax por pocillo (Invitrogen, Carlsbad CA. Cat nº 13778-150) a 5 µl de dúplex de ARNip por pocillo en una placa de 96 pocillos y se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añadieron 80 µl de medio de crecimiento completo sin antibiótico que contenía

~2 x 10^4 células Hep3B a la mezcla de ARNip. Las células se incubaron durante 24 horas antes de la purificación del ARN. Se realizaron experimentos de dosis única a concentración del dúplex final de 10 nM y 0.1 nM.

Aislamiento de ARN total usando el kit de aislamiento de ARNm DYNABEADS (Invitrogen, pieza nº: 610-12)

Se recogieron células y se lisaron en 150 µl de tampón de lisis/unión, a continuación se mezclaron durante 5 minutos a 850 rpm usando un agitador de plataforma (la velocidad de mezcla fue la misma durante todo el proceso). Se añadieron diez microlitros de perlas magnéticas y 80 µl de mezcla de tampón de lisis/unión a una placa de fondo redondo y se mezclaron durante 1 minuto. Las perlas magnéticas se capturaron usando un mecano magnético y el sobrenadante se extrajo sin alterar las perlas. Después de extraer el sobrenadante, las células lisadas se añadieron a las perlas restantes y se mezclaron durante 5 minutos. Después de extraer el sobrenadante, las perlas magnéticas se lavaron 2 veces con 150 µl de tampón de lavado A y se mezclaron durante 1 minuto. Las perlas se capturaron de nuevo y se extrajo el sobrenadante. A continuación, las perlas se lavaron con 150 µl de tampón de lavado B, se capturaron y se extrajo el sobrenadante. A continuación, las perlas se lavaron con 150 µl de tampón de elución, se capturaron y se extrajo el sobrenadante. Las perlas se dejaron secar durante 2 minutos. Después de secar, se añadieron 50 µl de tampón de elución y se mezclaron durante 5 minutos a 75 ºC. Las perlas se capturaron con un imán durante 5 minutos, y se extrajeron 50 µl de sobrenadante que contenían el ARN purificado y se añadieron a una placa de 96 pocillos nueva.

PCR en tiempo real

Se añadieron dos µl de ADNc a una mezcla maestra que contenía 0.5 µl de sonda TaqMan de GAPDH humana (catálogo de Applied Biosystems n.º 4326317E), 0.5 µl de sonda TaqMan de TMPRSS6 humana (catálogo de Applied Biosystems n.º Hs00542184_ml) y 5 µl de mezcla maestra de la sonda Lightcycler 480 (catálogo de Roche nº 04887301001) por pocillo en una placa de 384 pocillos (catálogo de Roche nº 04887301001). Se realizó PCR en tiempo real en un sistema de PCR en tiempo real LC480 de Roche (Roche) usando el ensayo ΔΔCt(RQ). Cada dúplex se probó en dos transfecciones independientes y cada transfección se ensayó por duplicado, a menos que se indique lo contrario.

Para calcular el cambio de veces relativo, se analizaron datos en tiempo real usando el método ΔΔCt y se normalizaron a los ensayos realizados con células transfectadas con AD-19 5510 nM, o células transfectadas con vector vacío.

Las secuencias sentido y antisentido de AD-1955 son: SENTIDO: 5’-cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT-3’ (SEC ID Nº: 15); y ANTISENTIDO: 5’-UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT-3’ (SEC ID Nº: 16).

Tabla B: Abreviaturas de monómeros de nucleótido usados en la representación de secuencias de ácidos nucleicos.

Abreviatura	**Nucleótido(s)**
A	Adenosina-3’-fosfato
Ab	beta-L-adenosina-3’-fosfato
Af	2’-fluoroadenosina-3’-fosfato
Afs	2’-fluoroadenosina-3’-fosforotioato
As	adenosina-3’-fosforotioato
C	citidina-3’-fosfato

Abreviatura	Nucleótido(s)
Cb	beta-L-citidina-3'-fosfato
Cf	2′-fluorocitidina-3′-fosfato
Cfs	2′-fluorocitidina-3′-fosforotioato
Cs	citidina-3′-fosforotioato
G	guanosina-3′-fosfato
Gb	beta-L-guanosina-3′-fosfato
Gbs	beta-L-guanosina-3′-fosforotioato
Gf	2′-fluoroguanosina-3′-fosfato
Gfs	2′-fluoroguanosina-3′-fosforotioato
Gs	guanosina-3′-fosforotioato
T	5′-metiluridina-3′-fosfato
Tf	2′-fluoro-5-metiluridina-3′-fosfato
Tfs	2′-fluoro-5-metiluridina-3′-fosforotioato
Ts	5-metiluridina-3′-fosforotioato
U	uridina-3′-fosfato
Uf	2′-fluorouridina-3′-fosfato
Ufs	2′-fluorouridina-3′-fosforotioato
Us	uridina-3′-fosforotioato
N	cualquier nucleótido (G, A, C, T o U)
a	2′-O-metiladenosina-3′-fosfato
as	2′-O-metiladenosina-3′-fosforotioato
c	2′-O-metilcitidina-3′-fosfato
cs	2′-O-metilcitidina-3′-fosforotioato
g	2′-O-metilguanosina-3′-fosfato
gs	2′-O-metilguanosina-3′-fosforotioato
t	2′-O-metil-5-metiluridina-3′-fosfato
ts	2′-O-metil-5-metiluridina-3′-fosforotioato
u	2′-O-metiluridina-3′-fosfato
us	2′-O-metiluridina-3′-fosforotioato
dT	2′-desoxitimidina

Abreviatura	Nucleótido(s)
dTs	2′-desoxitimidina-3′-fosforotioato
dU	2′-desoxiuridina
s	enlace fosforotioato
L96	N-[tris(GalNAc-alquil)-amidodecanoil)]-4-hidroxiprolinol Hyp-(GalNAc-alquilo)3
(Aeo)	2′-O-metoxietiladenosina-3′-fosfato
(Aeos)	2′-O-metoxietiladenosina-3′-fosforotioato
(Geo)	2′-O-metoxietilguanosina-3′-fosfato
(Geos)	2′-O-metoxietilguanosina-3′-fosforotioato
(Teo)	2′-O-metoxietil-5-metiluridina-3′-fosfato
(Teos)	2′-O-metoxietil-5-metiluridina-3′-fosforotioato
(m5Ceo)	2′-O-metoxietil-5-metilcitidina-3′-fosfato
(m5Ceos)	2′-O-metoxietil-5-metilcitidina-3′-fosforotioato
(A3m)	3′-O-metiladenosina-2′-fosfato
(A3mx)	3′-O-metil-xilofuranosiladenosina-2′-fosfato
(G3m)	3′-O-metilguanosina-2′-fosfato
(G3mx)	3′-O-metil-xilofuranosilguanosina-2′-fosfato
(C3m)	3′-O-metilcitidina-2′-fosfato
(C3mx)	3′-O-metil-xilofuranosilcitidina-2′-fosfato
(U3m)	3′-O-metiluridina-2′-fosfato
(U3mx)	3′-O-metilxilouridina-2′-fosfato
(Chd)	2′-O-hexadecil-citidina-3′-fosfato
(pshe)	Hidroxietilfosforotioato
(Uhd)	2′-O-hexadecil-uridina-3′-fosfato
(Tgn)	S-Isómero de ácido nucleico de timidina-glicol (GNA)
(Cgn)	Ácido nucleico de citidina-glicol (GNA)
(Chd)	2′-O-hexadecil-citidina-3′-fosfato

Abreviatura	Nucleótido(s)
(Ggn)	2′-O-hexadecil-citidina-3′-fosfato
(Agn)	Ácido nucleico de adenosina-glicol (GNA)
P	5′-fosfato
(m5Cam)	2′-O-(N-metilacetamida)-5-metilcitidina-3′-fosfato
(m5Cams)	2′-O-(N-metilacetamida)-5-metilcitidina-3′-fosforotioato
(Tam)	2′-O-(N-metilacetamida)timidina-3′-fosfato
(Tams)	2′-O-(N-metilacetamida)timidina-3′-fosforotioato
(Aam)	2′-O-(N-metilacetamida)adenosina-3′-fosfato
(Aams)	2′-O-(N-metilacetamida)adenosina-3′-fosforotioato
(Gam)	2′-O-(N-metilacetamida)guanosina-3′-fosfato
(Gams)	2′-O-(N-metilacetamida)guanosina-3′-fosforotioato
Y44	2-hidroximetil-tetrahydrofurano-5-fosfato

Ejemplo 1. Diseño, especificidad y predicción de la eficacia de oligonucleótidos

Transcritos

Se llevó a cabo el diseño de ARNip para identificar ARNip que se dirige a transcritos de TMPRSS6 humana, de rhesus (*Macaca mulatta*), de ratón y de rata anotados en la base de datos NCBI Gene (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/). El diseño usó los siguientes transcritos de la colección RefSeq de NCBI: Humano-NM_153609.2; Rhesus-XM_001085203.2 y XM_001085319.1; Ratón-NM_027902.2; Rata-NM_001130556.1. Debido a la alta divergencia de secuencias de primate/roedor, se diseñaron

dúplex de ARNip en varios lotes separados, que incluyen, pero no se limitan a, lotes que contienen dúplex que coinciden con transcritos humanos y de rhesus solo; transcritos humanos, de rhesus y de ratón solo; transcritos humanos, de rhesus, de ratón y de rata solo; y transcritos de ratón y de rata solo. Se diseñaron todos los dúplex de ARNip que compartieron el 100 % de identidad con el transcrito humano enumerado y otros transcritos de especie considerados en cada lote de diseño (anteriormente).

La especificidad de todos los posibles 19-meros se predijo a partir de cada secuencia. Entonces se seleccionaron los 19-meros candidatos que carecieron de repeticiones más largas de 7 nucleótidos. Estos 1259 ARNip candidatos de humano/rhesus, 91 de humano/rhesus/ratón, 37 de humano/rhesus/ratón/rata y 810 de ratón/rata se usaron en amplias búsquedas contra los transcriptomas apropiados (definidos como el conjunto de registros NM_ y XM_ dentro de los conjuntos Refseq de NCBI humanos, de rhesus, ratón o rata) usando un exhaustivo algoritmo “a la fuerza bruta” implementado en la secuencia de pitón ‘BruteForce.py’. La secuencia analizó a continuación los alineamientos de oligo de transcritos para generar una puntuación basada en la posición y número de desapareamientos entre el ARNip y cualquier posible transcrito 'inespecífico'. La puntuación inespecífica se pesa para enfatizar las diferencias en la región 'semilla' de ARNip, en las posiciones 2-9 desde el extremo 5' de la molécula. A cada par de transcritos de oligo de la búsqueda a la fuerza bruta se le dio una puntuación de desapareamiento sumando las puntuaciones de desapareamiento individuales; los desapareamientos en la posición 2-9 se contaron como 2.8, los desapareamientos en las posiciones de los sitios de escisión 10-11 se contaron

como 1.2, y los desapareamientos en la región 12-19 se contaron como 1.0. Se llevó a cabo una predicción inespecífica adicional comparando la frecuencia de heptámeros y octómeros derivados de 3 hexámeros derivados de semilla distintos de cada oligo. Se usaron los hexámeros de las posiciones 2-7 con respecto al inicio 5’ para crear 2 heptámeros y un octómero. El heptámero 1 se creó añadiendo una A de 3’ al hexámero; el heptámero 2 se creó añadiendo una A de 5’ al hexámero; el octómero se creó añadiendo una A a tanto los extremo 5’ como 3’ del hexámero. Se precalculó la frecuencia de octómeros y heptámeros en el 3’UTRome humano, de rhesus, ratón, o rata (definido como la subsecuencia del transcriptoma de la base de datos Refseq de NCBI en la que el extremo de la región codificante, ‘CDS’, se define claramente). La frecuencia de octómeros se normalizó a la frecuencia de heptámeros usando el valor medio del intervalo de frecuencias de octómeros. Entonces se calculó una ‘mirSeedScore’ calculando la suma de ((3 X recuento normalizado de octómeros) + (2 X recuento del heptámero 2) + (1 X recuento del heptámero 1)).

Ambas hebras de ARNip se asignaron a una categoría de especificidad según las puntuaciones calculadas: una puntuación superior a 3 se clasificó como altamente específica, igual a 3 como específica y entre 2.2 y 2.8 se clasificó como moderadamente específica. Los ARNip se clasificaron por la especificidad de la hebra no codificante. Entonces se seleccionaron los dúplex de los conjuntos de humano/rhesus y de ratón/rata cuyos oligonucleótidos antisentido carecieron de GC en la primera posición, carecieron de G en ambas posiciones 13 y 14, y tuvieron 3 o más Us o As en la región semilla (características de dúplex con alta eficacia predicha).

Similarmente, se seleccionaron los dúplex de conjuntos de humano/rhesus/ratón y de humano/rhesus/ratón/rata que habían tenido 3 o más Us o As en la región semilla.

Se diseñaron dúplex conjugados con GalNAc candidatos, 21 y 23 nucleótidos de largo en las hebras codificantes y no codificantes, respectivamente, extendiendo los 19-meros antisentido 4 nucleótidos adicionales en la dirección 3' (preservando la complementariedad perfecta con el transcrito diana). La hebra codificante se especificó como el complemento inverso de los 21 primeros nucleótidos del 23-mero antisentido. Se seleccionaron dúplex que mantuvieron apareamientos perfectos con todos los transcritos de especies seleccionadas a través de los 23 nucleótidos.

Selección de secuencias de ARNip

Se sintetizaron un total de 39 oligonucleótidos 21/23-meros de ARNip de humano/rhesus derivados de sentido y 39 de antisentido, 6 de humano/rhesus/ratón derivados de sentido y 6 de antisentido, 3 de humano/rhesus/ratón/rata derivados de sentido y 3 de antisentido, y 16 de ratón/rata derivados de sentido y 16 antisentido y se formaron en dúplex conjugados con GalNAc.

Las secuencias de las hebras codificantes y no codificantes de los dúplex modificados se muestran en la Tabla 1, y las secuencias de las hebras codificantes y no codificantes de los dúplex sin modificar se muestran en la Tabla 2.

Tabla 1. ***Secuencias modificadas de*** TMPRSS6

ID del duplex	ID de secuencia sentido	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	Secuencia antisentido	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:
AD-58686.1	A-119159.1	UfsgsGfcCfuGfgAfGfAfgGfuGfuCfcUfuCfL96	17	A-119160.1	usUfsgAfaGfgAfcAfccuCfuCfcAfgGfcsCfsa	65
AD-58687.1	A-119175.1	GfsgsGfgUfgCfuAfCfUfcUfgGfuAfuUfuCfL96	18	A-119176.1	asGfsgAfaAfuAfcCfagaGfuAfgCfaCfcsCfsc	66
AD-58688.1	A-119191.1	CfsasAfcGfgCfcUfGfGfaUfgAfgAfgAfaAfL96	19	A-119192.1	asGfsuUfuCfuCfuCfaucCfaGfgCfcGfusUfsg	67
AD-58689.1	A-119207.1	AfsusCfgCfcAfcUfUfCfuCfcCfaGfgAfuCfL96	20	A-119208.1	asAfsgAfuCfcUfgGfgagAfaGfuGfgCfgsAfsu	68
AD-58690.1	A-119223.1	GfsgsUfgGfcAfgGfAfGfgUfgGfcAfuCfuUfL96	21	A-119224.1	asCfsaAfgAfuGfcCfaccUfcCfuGfcCfasCfsc	69
AD-58692.1	A-119161.1	GfsasCfcGfaCfuGfGfCfcAfuGfuAfuGfaCfL96	22	A-119162.1	asCfsgUfcAfuAfcAfuggCfcAfgUfcGfgsUfsc	70
AD-58693.1	A-119177.1	GfsgsUfgUfgCfgGfGfUfgCfaCfuAfuGfgCfL96	23	A-119178.1	asAfsgCfcAfuAfgUfgcaCfcCfgCfaCfasCfsc	71
AD-58694.1	A-119193.1	GfsgsCfcUfgGfaUfGfAfgAfgAfaAfcUfgCfL96	24	A-119194.1	asCfsgCfaGfuUfuCfucuCfaUfcCfaGfgsCfsc	72
AD-58695.1	A-119209.1	CfsusCfuGfgUfaUfUfUfcCfuAfgGfgUfaCfL96	25	A-119210.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsAfsg	73
AD-58696.1	A-119225.1	GfscsCfcCfuGfgUfCfUfaAfcUfuGfgGfaUfL96	26	A-119226.1	asGfsaUfcCfcAfaGfuuaGfaCfcAfgGfgsGfsc	74
AD-58698.1	A-119163.1	GfsasGfgCfaGfaAfGfUfaUfgAfuUfuGfcCfL96	27	A-119164.1	asCfsgGfcAfaAfuCfauaCfuUfcUfgCfcsUfsc	75
AD-58699.1	A-119179.1	AfsasGfcCfaGfuGfUfGfaAfaGfaCfaUfaGfL96	28	A-119180.1	asGfscUfaUfgUfcUfuucAfcAfcUfgGfcsUfsu	76
AD-58700.1	A-119195.1	GfscsCfgGfgAfcCfGfAfcUfgGfcCfaUfgUfL96	29	A-119196.1	asUfsaCfaUfgGfcCfaguCfgGfuCfcCfgsGfsc	77
AD-58701.1	A-119211.1	CfsusCfcAfgGfuUfCfGfgGfgUfcGfaCfaCfL96	30	A-119212.1	asUfsgUfgUfcGfaCfcccGfaAfcCfuGfgsAfsg	78
AD-58702.1	A-119227.1	AfsgsCfcCfcUfgGfUfCfuAfaCfuUfgGfgAfL96	31	A-119228.1	gsAfsuCfcCfaAfgUfuagAfcCfaGfgGfgsCfsu	79
AD-58704.1	A-119165.1	UfscsGfcCfaCfuUfCfUfcCfcAfgGfaUfcUfL96	32	A-119166.1	usAfsaGfaUfcCfuGfggaGfaAfgUfgGfcsGfsa	80
AD-58705.1	A-119181.1	AfscsUfcUfgGfuAfUfUfuCfcUfaGfgGfuAfL96	33	A-119182.1	usGfsuAfcCfcUfaGfgaaAfuAfcCfaGfasGfsu	81
AD-58706.1	A-119197.1	UfscsGfcUfgAfcCfGfCfuGfgGfuGfaUfaAfL96	34	A-119198.1	usGfsuUfaUfcAfcCfcagCfgGfuCfaGfcsGfsa	82
AD-58707.1	A-119213.1	GfscsCfcCfaAfcGfGfCfcUfgGfaUfgAfgAfL96	35	A-119214.1	usCfsuCfuCfaUfcCfaggCfcGfuUfgGfgsGfsc	83
AD-58708.1	A-119229.1	GfscsCfaAfgCfaGfGfGfgGfaCfaAfgUfaUfL96	36	A-119230.1	gsAfsaUfaCfuUfgUfcccCfcUfgCfuUfgsGfsc	84
AD-58710.1	A-119167.1	UfscsCfcCfuAfcAfGfGfgCfcGfaGfuAfcGfL96	37	A-119168.1	usUfscGfuAfcUfcGfgccCfuGfuAfgGfgsGfsa	85
AD-58711.1	A-119183.1	CfsusGfgGfuUfgUfUfUfAfcCfgCfuAfcAfgCfL96	38	A-119184.1	usAfsgCfuGfuAfgCfgguAfaCfaAfcCfcsAfsg	86
AD-58712.1	A-119199.1	CfsusGfgCfcUfgGfAfGfaGfgUfgUfcCfuUfL96	39	A-119200.1	usGfsaAfgGfaCfaCfcucUfcCfaGfgCfcsAfsg	87
AD-58713.1	A-119215.1	GfsusGfcGfgGfuGfCfAfcUfaUfgGfcUfuGfL96	40	A-119216.1	usAfscAfaGfcCfaUfaguGfcAfcCfcGfcsAfsc	88

ID del duplex	ID de secuencia sentido	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	Secuencia antisentido	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:
AD-58714.1	A-119231.1	UfsgsGfcAfgGfaGfGfUfgGfcAfuCfuUfgUfL96	41	A-119232.1	asGfsaCfaAfgAfuGfccaCfcUfcCfuGfcsCfsa	89
AD-58716.1	A-119169.1	CfscsCfuAfcAfgGfGfCfcGfaGfuAfcGfaAfL96	42	A-119170.1	asCfsuUfcGfuAfcUfcggCfcCfuGfuAfgsGfsg	90
AD-58717.1	A-119185.1	AfscsCfuGfcUfuCfUfUfcUfgGfuUfcAfuUfL96	43	A-119186.1	asGfsaAfuGfaAfcCfagaAfgAfaGfcAfgsGfsu	91
AD-58718.1	A-119201.1	UfsgsCfcUfgUfgAfUfGfgGfgUfcAfaGfgAfL96	44	A-119202.1	asGfsuCfcUfuGfaCfcccAfuCfaCfaGfgsCfsa	92
AD-58719.1	A-119217.1	CfsasGfcUfuCfgGfAfAfgCfcCfcUfgGfuCfL96	45	A-119218.1	usAfsgAfcCfaGfgGfgcuUfcCfgAfaGfcsUfsg	93
AD-58720.1	A-119233.1	CfscsCfcUfgGfuCfUfAfaCfuUfgGfgAfuCfL96	46	A-119234.1	csAfsgAfuCfcCfaAfguuAfgAfcCfaGfgsGfsg	94
AD-58721.1	A-119171.1	UfsgsCfuUfcUfuCfUfGfgUfuCfaUfuCfuCfL96	47	A-119172.1	usGfsgAfgAfaUfgAfaccAfgAfaGfaAfgsCfsa	95
AD-58722.1	A-119187.1	CfscsCfaAfcGfgCfCfUfgGfaUfgAfgAfgAfL96	48	A-119188.1	usUfsuCfuCfuCfaUfccaGfgCfcGfuUfgsGfsg	96
AD-58723.1	A-119203.1	AfsasGfgGfcCfuGfCfAfcAfgCfuAfcUfaCfL96	49	A-119204.1	usCfsgUfaGfuAfgCfuguGfcAfgGfcCfcsUfsu	97
AD-58724.1	A-119219.1	GfsusCfuAfaCfuUfGfGfgAfuCfuGfgGfaAfL96	50	A-119220.1	csAfsuUfcCfcAfgAfuccCfaAfgUfuAfgsAfsc	98
AD-58725.1	A-119235.1	AfsgsCfuUfcGfgAfAfGfcCfcCfuGfgUfcUfL96	51	A-119236.1	usUfsaGfaCfcAfgGfggcUfuCfcGfaAfgsCfsu	99
AD-58726.1	A-119173.1	CfscsAfgUfgUfgAfAfAfgAfcAfuAfgCfuGfL96	52	A-119174.1	usGfscAfgCfuAfuGfucuUfuCfaCfaCfusGfsg	100
AD-58727.1	A-119189.1	CfscsAfgGfuUfcGfGfGfgUfcGfaCfaCfaUfL96	53	A-119190.1	asGfsaUfgUfgUfcGfaccCfcGfaAfcCfusGfsg	101
AD-58728.1	A-119205.1	UfscsCfaCfgCfuGfGfGfuUfgUfuAfcCfgCfL96	54	A-119206.1	usAfsgCfgGfuAfaCfaacCfcAfgCfgUfgsGfsa	102
AD-58729.1	A-119221.1	UfsgsCfcAfaGfcAfGfGfgGfgAfcAfaGfuAfL96	55	A-119222.1	asAfsuAfcUfuGfuCfcccCfuGfcUfuGfgsCfsa	103
AD-58697.1	A-119241.1	AfsusCfcAfgAfaCfAfGfgAfgGfcUfgUfgUfL96	56	A-119242.1	csCfsaCfaCfaGfcCfuccUfgUfuCfuGfgsAfsu	104
AD-58703.1	A-119243.1	UfsusCfaCfcUfcCfCfAfgAfuCfuCfcCfuCfL96	57	A-119244.1	gsUfsgAfgGfgAfgAfucuGfgGfaGfgUfgsAfsa	105
AD-58709.1	A-119245.1	CfscsUfcCfgAfgGfGfUfgAfgUfgGfcCfaUfL96	58	A-119246.1	csCfsaUfgGfcCfaCfucaCfcCfuCfgGfasGfsg	106
AD-58715.1	A-119247.1	UfscsCfaGfaAfcAfGfGfaGfgCfuGfuGfuGfL96	59	A-119248.1	gsCfscAfcAfcAfgCfcucCfuGfuUfcUfgsGfsa	107
AD-58730.1	A-119237.1	GfsusGfuCfcUfcCfGfAfgGfgUfgAfgUfgGfL96	60	A-119238.1	gsGfscCfaCfuCfaCfccuCfgGfaGfgAfcsAfsc	108
AD-58731.1	A-119249.1	UfsusCfgGfgGfuCfGfAfcAfcAfuCfuGfuGfL96	61	A-119250.1	csCfscAfcAfgAfuGfuguCfgAfcCfcCfgsAfsa	109
AD-58734.1	A-119251.1	UfscsGfgGfgUfcGfAfCfaCfaUfcUfgUfgGfL96	62	A-119252.1	csCfscCfaCfaGfaUfgugUfcGfaCfcCfcsGfsa	110
AD-58737.1	A-119253.1	UfsgsCfuUfcCfaGfGfAfgGfaCfaGfcAfuGfL96	63	A-119254.1	gsCfscAfuGfcUfgUfccuCfcUfgGfaAfgsCfsa	111
AD-59743.1	A-120243.1	UfscsUfgGfuAfuUfUfCfcUfaGfgGfuAfcAfL96	64	A-120244.1	usGfsuAfcCfcUfaGfgaaAfuAfcCfaGfasgsu	112

Tabla 2. Secuencias sin modificar de TMPRSS6

ID del dúplex	ID de secuencia sentido	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	Posición en NM_153609.2	Secuencia antisentido	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	Posición en NM_153609.2
AD-58686.1	A-119159.1	UGGCCUGGAGAGGUGUCCUUC	113	2041-2063	A-119160.1	UUGAAGGACACCUCUCCAGGCCA	161	2041-2063
AD-58687.1	A-119175.1	GGGGUGCUACUCUGGUAUUUC	114	319-341	A-119176.1	AGGAAAUACCAGAGUAGCACCCC	162	319-341
AD-58688.1	A-119191.1	CAACGGCCUGGAUGAGAGAAA	115	1557-1579	A-119192.1	AGUUUCUCUCAUCCAGGCCGUUG	163	1557-1579
AD-58689.1	A-119207.1	AUCGCCACUUCUCCCAGGAUC	116	401-423	A-119208.1	AAGAUCCUGGGAGAAGUGGCGAU	164	401-423
AD-58690.1	A-119223.1	GGUGGCAGGAGGUGGCAUCUU	117	2665-2688	A-119224.1	ACAAGAUGCCACCUCCUGCCACC	165	2665-2688
AD-58692.1	A-119161.1	GACCGACUGGCCAUGUAUGAC	118	922-944	A-119162.1	ACGUCAUACAUGGCCAGUCGGUC	166	922-944
AD-58693.1	A-119177.1	GGUGUGCGGGUGCACUAUGGC	119	1444-1466	A-119178.1	AAGCCAUAGUGCACCCGCACACC	167	1444-1466
AD-58694.1	A-119193.1	GGCCUGGAUGAGAGAAACUGC	120	1561-1583	A-119194.1	ACGCAGUUUCUCUCAUCCAGGCC	168	1561-1583
AD-58695.1	A-119209.1	CUCUGGUAUUUCCUAGGGUAC	121	328-350	A-119210.1	UUGUACCCUAGGAAAUACCAGAG	169	328-350
AD-58696.1	A-119225.1	GCCCCUGGUCUAACUUGGGAU	122	2966-2989	A-119226.1	AGAUCCCAAGUUAGACCAGGGGC	170	2966-2989
AD-58698.1	A-119163.1	GAGGCAGAAGUAUGAUUUGCC	123	1281-1303	A-119164.1	ACGGCAAAUCAUACUUCUGCCUC	171	1281-1303
AD-58699.1	A-119179.1	AAGCCAGUGUGAAAGACAUAG	124	731-753	A-119180.1	AGCUAUGUCUUUCACACUGGCUU	172	731-753
AD-58700.1	A-119195.1	GCCGGGACCGACUGGCCAUGU	125	917-939	A-119196.1	AUACAUGGCCAGUCGGUCCCGGC	173	917-939
AD-58701.1	A-119211.1	CUCCAGGUUCGGGGUCGACAC	126	1894-1916	A-119212.1	AUGUGUCGACCCCGAACCUGGAG	174	1894-1916

ID del dúplex	ID de secuencia sentido	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	Posición en NM_153609.2	Secuencia antisentido	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	Posición en NM_153609.2
AD-58702.1	A-119227.1	AGCCCCUGGUCUAACUUGGGA	127	2965-2988	A-119228.1	GAUCCCAAGUUAGACCAGGGGCU	175	2965-2988
AD-58704.1	A-119165.1	UCGCCACUUCUCCCAGGAUCU	128	402-424	A-119166.1	UAAGAUCCUGGGAGAAGUGGCGA	176	402-424
AD-58705.1	A-119181.1	ACUCUGGUAUUUCCUAGGGUA	129	327-349	A-119182.1	UGUACCCUAGGAAAUACCAGAGU	177	327-349
AD-58706.1	A-119197.1	UCGCUGACCGCUGGGUGAUAA	130	1934-1956	A-119198.1	UGUUAUCACCCAGCGGUCAGCGA	178	1934-1956
AD-58707.1	A-119213.1	GCCCCAACGGCCUGGAUGAGA	131	1553-1575	A-119214.1	UCUCUCAUCCAGGCCGUUGGGGC	179	1553-1575
AD-58708.1	A-119229.1	GCCAAGCAGGGGGACAAGUAU	132	2610-2633	A-119230.1	GAAUACUUGUCCCCCUGCUUGGC	180	2610-2633
AD-58710.1	A-119167.1	UCCCCUACAGGGCCGAGUACG	133	680-702	A-119168.1	UUCGUACUCGGCCCUGUAGGGGA	181	680-702
AD-58711.1	A-119183.1	CUGGGUUGUUACCGCUACAGC	134	769-791	A-119184.1	UAGCUGUAGCGGUAACAACCCAG	182	769-791
AD-58712.1	A-119199.1	CUGGCCUGGAGAGGUGUCCUU	135	2040-2062	A-119200.1	UGAAGGACACCUCUCCAGGCCAG	183	2040-2062
AD-58713.1	A-119215.1	GUGCGGGUGCACUAUGGCUUG	136	1447-1469	A-119216.1	UACAAGCCAUAGUGCACCCGCAC	184	1447-1469
AD-58714.1	A-119231.1	UGGCAGGAGGUGGCAUCUUGU	137	2667-2690	A-119232.1	AGACAAGAUGCCACCUCCUGCCA	185	2667-2690
AD-58716.1	A-119169.1	CCCUACAGGGCCGAGUACGAA	138	682-704	A-119170.1	ACUUCGUACUCGGCCCUGUAGGG	186	682-704
AD-58717.1	A-119185.1	ACCUGCUUCUUCUGGUUCAUU	139	559-581	A-119186.1	AGAAUGAACCAGAAGAAGCAGGU	187	559-581
AD-58718.1	A-119201.1	UGCCUGUGAUGGGGUCAAGGA	140	1530-1552	A-119202.1	AGUCCUUGACCCCAUCACAGGCA	188	1530-1552

ID del dúplex	ID de secuencia sentido	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	Posición en NM_153609.2	Secuencia antisentido	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	Posición en NM_153609.2
AD-58719.1	A-119217.1	CAGCUUCGGAAGCCCCUGGUC	141	2955-2978	A-119218.1	UAGACCAGGGGCUUCCGAAGCUG	189	2955-2978
AD-58720.1	A-119233.1	CCCCUGGUCUAACUUGGGAUC	142	2967-2990	A-119234.1	CAGAUCCCAAGUUAGACCAGGGG	190	2967-2990
AD-58721.1	A-119171.1	UGCUUCUUCUGGUUCAUUCUC	143	562-584	A-119172.1	UGGAGAAUGAACCAGAAGAAGCA	191	562-584
AD-58722.1	A-119187.1	CCCAACGGCCUGGAUGAGAGA	144	1555-1577	A-119188.1	UUUCUCUCAUCCAGGCCGUUGGG	192	1555-1577
AD-58723.1	A-119203.1	AAGGGCCUGCACAGCUACUAC	145	1054-1076	A-119204.1	UCGUAGUAGCUGUGCAGGCCCUU	193	1054-1076
AD-58724.1	A-119219.1	GUCUAACUUGGGAUCUGGGAA	146	2973-2996	A-119220.1	CAUUCCCAGAUCCCAAGUUAGAC	194	2973-2996
AD-58725.1	A-119235.1	AGCUUCGGAAGCCCCUGGUCU	147	2956-2979	A-119236.1	UUAGACCAGGGGCUUCCGAAGCU	195	2956-2979
AD-58726.1	A-119173.1	CCAGUGUGAAAGACAUAGCUG	148	734-756	A-119174.1	UGCAGCUAUGUCUUUCACACUGG	196	734-756
AD-58727.1	A-119189.1	CCAGGUUCGGGGUCGACACAU	149	1896-1918	A-119190.1	AGAUGUGUCGACCCCGAACCUGG	197	1896-1918
AD-58728.1	A-119205.1	UCCACGCUGGGUUGUUACCGC	150	763-785	A-119206.1	UAGCGGUAACAACCCAGCGUGGA	198	763-785
AD-58729.1	A-119221.1	UGCCAAGCAGGGGGACAAGUA	151	2609-2632	A-119222.1	AAUACUUGUCCCCCUGCUUGGCA	199	2609-2632
AD-58697.1	A-119241.1	AUCCAGAACAGGAGGCUGUGU	152	1324-1346	A-119242.1	CCACACAGCCUCCUGUUCUGGAU	200	1324-1346
AD-58703.1	A-119243.1	UUCACCUCCCAGAUCUCCCUC	153	1414-1436	A-119244.1	GUGAGGGAGAUCUGGGAGGUGAA	201	1414-1436
AD-58709.1	A-119245.1	CCUCCGAGGGUGAGUGGCCAU	154	1862-1884	A-119246.1	CCAUGGCCACUCACCCUCGGAGG	202	1862-1884

ID del dúplex	ID de secuencia sentido	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	Posición en NM_153609.2	Secuencia antisentido	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	Posición en NM_153609.2
AD-58715.1	A-119247.1	UCCAGAACAGGAGGCUGUGUG	155	1325-1347	A-119248.1	GCCACACAGCCUCCUGUUCUGGA	203	1325-1347
AD-58730.1	A-119237.1	GUGUCCUCCGAGGGUGAGUGG	156	1858-1880	A-119238.1	GGCCACUCACCCUCGGAGGACAC	204	1858-1880
AD-58731.1	A-119249.1	UUCGGGGUCGACACAUCUGUG	157	1901-1923	A-119250.1	CCCACAGAUGUGUCGACCCCGAA	205	1901-1923
AD-58734.1	A-119251.1	UCGGGGUCGACACAUCUGUGG	158	1902-1924	A-119252.1	CCCCACAGAUGUGUCGACCCCGA	206	1902-1924
AD-58737.1	A-119253.1	UGCUUCCAGGAGGACAGCAUG	159	1966-1988	A-119254.1	GCCAUGCUGUCCUCCUGGAAGCA	207	1966-1988
AD-59743.1	A-120243.1	UCUGGUAUUUCCUAGGGUACA	160		A-120244.1	UGUACCCUAGGAAAUACCAGAGU	208	

Ejemplo 2. Cribado de dosis única *in vitro*.

También se evaluaron los dúplex de ARNip de TMPRSS6 modificados y conjugados para eficacia por ensayos de transfección en la línea celular humana Hep3B. Se transfectaron ARNip de TMPRSS6 a dos dosis, 10 nM y 0.1 nM. Los resultados de estos ensayos se muestran en la Tabla 3 y los datos se expresan como una fracción del mensajero que queda en células transfectadas con ARNip que se dirige a TMPRSS6, con respecto a células transfectadas con un ARNip de control negativo, AD-1955 ± la desviación estándar (DE).

Tabla 3. Cribado de dosis única de TMPRSS6.

ID del dúplex	Promedio 10 nM	DE 10 nM	Promedio 0.1 nM	DE 0.1nM
AD-58686.1	71.58	18.94	103.29	32.00
AD-58687.1	89.33	13.14	104.94	20.06
AD-58688.1	34.16	11.36	87.18	8.43
AD-58689.1	79.82	7.28	110.37	6.08
AD-58690.1	69.10	9.83	99.92	24.84
AD-58692.1	79.21	5.67	136.49	0.84
AD-58693.1	77.29	12.12	106.01	17.97
AD-58694.1	50.51	10.36	89.47	3.84
AD-58695.1	54.37	5.75	87.66	13.59
AD-58696.1	93.26	0.06	84.79	3.84
AD-58697.1	72.95	23.41	98.98	10.29
AD-58698.1	42.61	7.81	109.98	16.78
AD-58699.1	24.93	8.58	79.71	12.55
AD-58700.1	74.10	15.37	89.75	7.80
AD-58701.1	79.18	8.18	89.70	9.98
AD-58702.1	96.43	18.38	113.05	10.65
AD-58703.1	79.15	28.50	97.30	6.79
AD-58704.1	67.92	0.87	92.26	1.24

ID del dúplex	Promedio 10 nM	DE 10 nM	Promedio 0.1 nM	DE 0.1nM
AD-58705.1	59.50	20.47	99.25	3.28
AD-58706.1	71.67	0.75	102.38	14.88
AD-58707.1	77.89	22.26	97.52	1.31
AD-58708.1	73.87	9.61	98.38	1.81
AD-58709.1	94.62	4.69	100.73	16.10
AD-58710.1	59.19	10.57	95.23	11.99
AD-58711.1	63.62	16.83	103.11	3.66
AD-58712.1	65.79	6.96	81.58	1.50
AD-58713.1	84.14	26.41	101.56	5.60
AD-58714.1	64.73	6.06	102.37	1.63
AD-58715.1	91.05	18.67	101.08	11.00
AD-58716.1	70.07	13.02	97.20	2.98
AD-58717.1	11.27	6.91	66.56	4.32
AD-58718.1	62.10	18.62	89.01	15.30
AD-58719.1	72.94	18.26	91.58	9.97
AD-58720.1	60.51	14.43	90.92	5.68
AD-58721.1	17.72	7.70	56.72	2.57
AD-58722.1	51.65	11.33	81.44	0.50
AD-58723.1	53.27	21.60	94.25	16.20
AD-58724.1	58.03	49.89	77.11	4.63
AD-58725.1	54.58	40.10	76.12	1.59
AD-58726.1	10.33	9.88	42.75	7.97
AD-58727.1	62.80	26.45	83.23	13.10
AD-58728.1	49.36	36.27	83.30	1.74
AD-58729.1	43.83	61.99	73.54	19.33
AD-58730.1	59.60	41.85	76.12	1.03
AD-58731.1	85.29	24.78	128.06	32.14
AD-58734.1	85.71	10.74	101.75	6.11
AD-58737.1	79.87	10.59	114.89	7.46

Ejemplo 3. Cribado de dosis única *in vitro* usando AD-59743

Se evaluó la capacidad de AD-59743 para suprimir la expresión de la proteína TMPRSS6 midiendo niveles de ARNm de TMPRSS6 y de hepcidina en el hígado de ratones C57BL/6 no mutantes tras la administración de AD-59743. Se administró una dosis única de 1, 3 o 10 mg/kg de AD-59743 subcutáneamente, y los ratones se sacrificaron en el día 3 o día 7. Se midieron los niveles de ARNm de TMPRSS6 y de hepcidina en el hígado por qPCR usando los métodos descritos anteriormente. Un grupo de control recibió inyecciones con PBS.

Los niveles de ARNm de TMPRSS6 tras la administración de AD-59743 se muestran en la Figura 1, y los niveles de ARNm de hepcidina tras la administración de AD-59743 se muestran en la Figura 2. Los resultados demuestran una disminución dependiente de la dosis en los niveles de transcritos de TMPRSS6 que se prolonga hasta el día 7.

Ejemplo 4. Efecto *in vivo* de agentes de ARNi de TMPRSS6 en combinación con un quelante de hierro

El fin de este estudio era probar el efecto de ARNip específico de TMPRSS6 co-administrado y quelantes de hierro sobre los niveles de hierro. En el estudio, ratones C57BL/6 no mutantes de 6 semanas de edad y Th3/+ talasémicos (Douet *et al.*, *Am. J. Pathol.* (2011), 178(2):774-83) se alimentaron con dietas bajas en hierro que contenían 3-5 ppm de hierro. A los ratones se les administraron intravenosamente la formulación AF-011-46273 que contenía deferiprona, un quelante de hierro a una dosis de 250 mg/kg/día y un agente de ARNi con la siguiente estructura: Sec de oligo-sentido – uGGuAuuuccuAGGGuAcAdTsdT (SEC ID Nº: 209); Sec de oligo-antisentido – UGuACCCuAGGAAAuACcAdTsdT

(SEC ID Nº: 210). La formulación también contuvo MC-3/DSPC/Colesterol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5. Se recogieron tejidos del hígado y del bazo y se determinaron las concentraciones de hierro no hemo en tejido como se ha descrito previamente (véase, por ejemplo, Schmidt *et al*. (2013) *Blood* 121(7):1200-8; Cook, JD, *et al.*, *Tissue iron stores*. En: Cook JD, editor. *Methods in Hematology*. Vol 1. New York, NY: Churchill Livingstone Press; 1980. p. 104-109).

Los resultados de estos experimentos demuestran un efecto aditivo de AD-46273 y deferiprona en ratones Th3/+, con niveles de hierro reducidos con respecto a los controles negativos.

Ejemplo 5. Diseño, especificidad y predicción de la eficacia de los oligonucleótidos

Transcritos

Se llevó a cabo el diseño de ARNip para identificar ARNip que se dirigen a transcritos de TMPRSS6 humana, mono cinomolgo (*Macaca fascicularis*; de aquí en adelante "cino"), de ratón y de rata anotados en la base de datos NCBI Gene (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/). El diseño usó los siguientes transcritos de la colección RefSeq de NCBI: Humano-NM_153609.2; Ratón-NM_027902.2; Rata-NM_001130556.1. Para cino, se obtuvo una secuencia de transcrito mediante alineamiento con TMPRSS6 humana de secuencia ensamblada de dos accesos: "ENSP00000384964 [ARNm] locus=chr10:82446450:82485403:-" y FR874253.1, disponible del proyecto del genoma de *M. fascicularis* y bases de datos de nucleótidos NCBI, respectivamente (http://macaque.genomics.org.cn/page/species/download.jsp y http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/). Debido a la alta divergencia de secuencias de primate/roedor, se

diseñaron dúplex de ARNip en varios lotes separados, que incluyen, pero no se limitan a, lotes que contienen dúplex que hacen coincidir transcritos humanos y de cino solo; transcritos humanos, de cino y de ratón solo; y transcritos humanos, de cino, de ratón y de rata solo. Se diseñaron la mayoría de los dúplex de ARNip que compartieron el 100 % de identidad en la región diseñada con el transcrito humano enumerado y otros transcritos de especies considerados en cada lote de diseño (anteriormente). En algunos casos se permitieron desapareamientos entre el dúplex y la diana de ARNm en la primera posición antisentido (última de sentido) cuando la hebra no codificante:par de bases complementaria a ARNm diana fue un par GC o CG. En estos casos se diseñaron dúplex con pares UA o AU en el par primer antisentido:último sentido. Así, los dúplex mantuvieron complementariedad, pero se desaparearon con respecto a la diana (U:C, U:G, A:C o A:G).

Se predijo la especificidad de los 19-meros posibles a partir de cada secuencia. Entonces se seleccionaron los 19-meros candidatos que carecieron de repeticiones más largas de 7 nucleótidos. Estos 1128 ARNip candidatos de humano/cino, 69 de humano/cino/ratón y 23 de humano/cino/ratón/rata se usaron en amplias búsquedas contra los transcriptomas apropiados (definidos como el conjunto de registros NM_ y XM_ dentro de los conjuntos Refseq de NCBI humanos, de ratón o de rata, y el conjunto de transcriptoma de cino en el nucleótido de NCBI) usando un exhaustivo algoritmo “a la fuerza bruta” implementado en la secuencia de pitón ‘BruteForce.py’. La secuencia analizó a continuación los alineamientos de oligo de transcritos para generar una puntuación basada en la posición y número de desapareamientos entre el ARNip y cualquier posible

transcrito 'inespecífico'. La puntuación inespecífica se pesa para enfatizar las diferencias en la región 'semilla' de ARNip, en las posiciones 2-9 desde el extremo 5' de la molécula. A cada par de transcritos de oligo de la búsqueda a la fuerza bruta se le dio una puntuación de desapareamiento sumando las puntuaciones de desapareamiento individuales; los desapareamientos en la posición 2-9 se contaron como 2.8, los desapareamientos en las posiciones de los sitios de escisión 10-11 se contaron como 1.2, y los desapareamientos en la región 12-19 se contaron como 1.0. Se llevó a cabo una predicción inespecífica adicional comparando la frecuencia de heptámeros y octómeros derivados de 3 hexámeros derivados de semilla distintos de cada oligo. Se usaron los hexámeros de las posiciones 2-7 con respecto al inicio 5’ para crear 2 heptámeros y un octómero. El heptámero 1 se creó añadiendo una A de 3’ al hexámero; el heptámero 2 se creó añadiendo una A de 5’ al hexámero; el octómero se creó añadiendo una A a tanto los extremo 5’ como 3’ del hexámero. Se precalculó la frecuencia de octómeros y heptámeros en el 3’UTRome humano, de rhesus, ratón, o rata (definido como la subsecuencia del transcriptoma de la base de datos Refseq de NCBI en la que el extremo de la región codificante, ‘CDS’, se define claramente). La frecuencia de octómeros se normalizó a la frecuencia de heptámeros usando el valor medio del intervalo de frecuencias de octómeros. Entonces se calculó una ‘mirSeedScore’ calculando la suma de ((3 X recuento normalizado de octómeros) + (2 X recuento del heptámero 2) + (1 X recuento del heptámero 1)).

Ambas hebras de ARNip se asignaron a una categoría de especificidad según las puntuaciones calculadas: una puntuación superior a 3 se clasifica como altamente

específica, igual a 3 como específica y entre 2 y 2.8 como moderadamente específica. Los presentes inventores clasificaron por la especificidad de la hebra no codificante. Entonces, los presentes inventores seleccionaron dúplex moderadamente (o altamente) específicos cuyos oligos antisentido poseyeron características de dúplex con alta eficacia predicha, que incluye contenido de UA máximo en la región de semilla y bajo contenido de GC global.

Para los dúplex conjugados con GalNaC, los oligos 21-meros sentido y 23-meros antisentido se diseñaron extendiendo los 19-meros antisentido (descritos anteriormente) a 23 nucleótidos de secuencia complementaria a diana. Todos los transcritos de especie incluidos en el lote de diseño se comprobaron para complementariedad. Para cada dúplex, el 21-mero sentido se especificó como el complemento inverso de los primeros 21 nucleótidos de la hebra no codificante.

Selección de secuencia de ARNip

Se sintetizaron un total de 5 oligonucleótidos 21/23-meros de ARNip humano sentido y 5 antisentido, 32 de humano/cino derivado de sentido y 32 de antisentido, 4 de humano/cino/ratón derivado de sentido y 4 de antisentido, 8 de humano/cino/ratón/rata derivado de sentido y 8 de antisentido, 19 de humano/cino/rata derivado de sentido y 19 de antisentido, 2 de humano/ratón derivado de sentido y 2 de antisentido, y 1 de humano/ratón/rata derivado de sentido y 1 de antisentido y se formaron en dúplex conjugados con GalNAc.

Las secuencias de las hebras codificantes y no codificantes de los dúplex sin modificar se muestran en la Tabla 4, y las secuencias de las hebras codificantes y no

codificantes de los dúplex modificados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 4. Secuencias sin modificar de TMPRSS6

ID del dúplex	ID de secuencia sentido	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID de secuencia antisentido	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	Posición en NM_153609.2
AD-60944.1	A-122732.1	GGUGCUACUCUGGUAUUUCCU	211	A-122733.1	AGGAAAUACCAGAGUAGCACCCC	280	318
AD-59743.1	A-120243.1	UCUGGUAUUUCCUAGGGUACA	212	A-120244.1	UGUACCCUAGGAAAUACCAGAGU	281	326
AD-60940.1	A-122745.1	CUGGUAUUUCCUAGGGUACAA	213	A-122746.1	UUGUACCCUAGGAAAUACCAGAG	282	327
AD-61002.2	A-122838.1	UGGUAUUUCCUAGGGUACAAA	214	A-122839.1	UUUGUACCCUAGGAAAUACCAGA	283	328
AD-61000.1	A-122852.1	GGUAUUUCCUAGGGUACAAGA	215	A-122853.1	UCUUGUACCCUAGGAAAUACCAG	284	329
AD-46273.1	A-96908.1	UGGUAUUUCCUAGGGUACA	216	A-96909.1	UGUACCCUAGGAAAUACCA	285	330
AD-61003.1	A-122854.1	GUAUUUCCUAGGGUACAAGGA	217	A-122855.1	UCCUUGUACCCUAGGAAAUACCA	286	330
AD-60994.1	A-122848.1	AUUUCCUAGGGUACAAGGCGA	218	A-122849.1	UCGCCUUGUACCCUAGGAAAUAC	287	332
AD-60990.1	A-122830.1	UUUCCUAGGGUACAAGGCGGA	219	A-122831.1	UCCGCCUUGUACCCUAGGAAAUA	288	333
AD-60956.1	A-122736.1	CGCCACUUCUCCCAGGAUCUU	220	A-122737.1	AAGAUCCUGGGAGAAGUGGCGAU	289	400
AD-60981.1	A-122757.1	GCCACUUCUCCCAGGAUCUUA	221	A-122758.1	UAAGAUCCUGGGAGAAGUGGCGA	290	401
AD-60953.1	A-122775.1	CUGCUUCUUCUGGUUCAUUCU	222	A-122776.1	AGAAUGAACCAGAAGAAGCAGGU	291	558
AD-60977.1	A-122783.1	CUUCUUCUGGUUCAUUCUCCA	223	A-122784.1	UGGAGAAUGAACCAGAAGAAGCA	292	561
AD-60964.1	A-119169.2	CCCUACAGGGCCGAGUACGAA	224	A-122764.1	UUCGUACUCGGCCCUGUAGGGGA	293	679
AD-60947.1	A-122773.1	CUACAGGGCCGAGUACGAAGU	225	A-122774.1	ACUUCGUACUCGGCCCUGUAGGG	294	681
AD-60957.1	A-122751.1	GCCAGUGUGAAAGACAUAGCU	226	A-122752.1	AGCUAUGUCUUUCACACUGGCUU	295	730
AD-60960.1	A-122792.1	AGUGUGAAAGACAUAGCUGCA	227	A-122793.1	UGCAGCUAUGUCUUUCACACUGG	296	733
AD-60972.1	A-122796.1	CACGCUGGGUUGUUACCGCUA	228	A-122797.1	UAGCGGUAACAACCCAGCGUGGA	297	762
AD-60970.1	A-122765.1	GGGUUGUUACCGCUACAGCUA	229	A-122766.1	UAGCUGUAGCGGUAACAACCCAG	298	768
AD-60963.1	A-122753.1	CGGGACCGACUGGCCAUGUAU	230	A-122754.1	AUACAUGGCCAGUCGGUCCCGGC	299	916
AD-60968.1	A-122739.1	CCGACUGGCCAUGUAUGACGU	231	A-122740.1	ACGUCAUACAUGGCCAGUCGGUC	300	921

ID del dúplex	ID de secuencia sentido	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID de secuencia antisentido	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	Posición en NM_153609.2
AD-60942.1	A-122786.1	GGGCCUGCACAGCUACUACGA	232	A-122787.1	UCGUAGUAGCUGUGCAGGCCCUU	301	1053
AD-60951.1	A-122749.1	GGCAGAAGUAUGAUUUGCCGU	233	A-122750.1	ACGGCAAAUCAUACUUCUGCCUC	302	1280
AD-60984.1	A-122800.1	CCAGAACAGGAGGCUGUGUGG	234	A-122801.1	CCACACAGCCUCCUGUUCUGGAU	303	1323
AD-60955.1	A-122806.1	CAGAACAGGAGGCUGUGUGGC	235	A-122807.1	GCCACACAGCCUCCUGUUCUGGA	304	1324
AD-60943.1	A-122802.1	CACCUCCCAGAUCUCCCUCAC	236	A-122803.1	GUGAGGGAGAUCUGGGAGGUGAA	305	1413
AD-61001.1	A-122823.1	CACCUCCCAGAUCUCCCUCAA	237	A-122824.1	UUGAGGGAGAUCUGGGAGGUGAA	306	1413
AD-60974.1	A-122741.1	UGUGCGGGUGCACUAUGGCUU	238	A-122742.1	AAGCCAUAGUGCACCCGCACACC	307	1443
AD-60982.1	A-122769.1	GCGGGUGCACUAUGGCUUGUA	239	A-122770.1	UACAAGCCAUAGUGCACCCGCAC	308	1446
AD-60996.1	A-122834.1	CCCCUGCCCUGGAGAGUUCCU	240	A-122835.1	AGGAACUCUCCAGGGCAGGGGUC	309	1479
AD-60997.1	A-122850.1	CCCUGCCCUGGAGAGUUCCUA	241	A-122851.1	UAGGAACUCUCCAGGGCAGGGGU	310	1480
AD-61006.1	A-122856.1	CCUGCCCUGGAGAGUUCCUCU	242	A-122857.1	AGAGGAACUCUCCAGGGCAGGGG	311	1481
AD-60988.1	A-122844.1	CUGCCCUGGAGAGUUCCUCUA	243	A-122845.1	UAGAGGAACUCUCCAGGGCAGGG	312	1482
AD-60959.1	A-122777.1	CCUGUGAUGGGGUCAAGGACU	244	A-122778.1	AGUCCUUGACCCCAUCACAGGCA	313	1529
AD-60999.1	A-122836.1	GGACUGCCCCAACGGCCUGGA	245	A-122837.1	UCCAGGCCGUUGGGGCAGUCCUU	314	1545
AD-60991.1	A-122846.1	ACUGCCCCAACGGCCUGGAUA	246	A-122847.1	UAUCCAGGCCGUUGGGGCAGUCC	315	1547
AD-60993.1	A-122832.1	CUGCCCCAACGGCCUGGAUGA	247	A-122833.1	UCAUCCAGGCCGUUGGGGCAGUC	316	1548
AD-61005.1	A-122840.1	UGCCCCAACGGCCUGGAUGAA	248	A-122841.1	UUCAUCCAGGCCGUUGGGGCAGU	317	1549
AD-60987.1	A-119213.2	GCCCCAACGGCCUGGAUGAGA	249	A-122829.1	UCUCAUCCAGGCCGUUGGGGCAG	318	1550
AD-60986.1	A-122842.1	CCCCAACGGCCUGGAUGAGAA	250	A-122843.1	UUCUCAUCCAGGCCGUUGGGGCA	319	1551
AD-60952.1	A-119187.2	CCCAACGGCCUGGAUGAGAGA	251	A-122761.1	UCUCUCAUCCAGGCCGUUGGGGC	320	1552
AD-60983.1	A-119191.2	CAACGGCCUGGAUGAGAGAAA	252	A-122785.1	UUUCUCUCAUCCAGGCCGUUGGG	321	1554
AD-60950.1	A-122734.1	ACGGCCUGGAUGAGAGAAACU	253	A-122735.1	AGUUUCUCUCAUCCAGGCCGUUG	322	1556

ID del dúplex	ID de secuencia sentido	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID de secuencia antisentido	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	Posición en NM_153609.2
AD-60980.1	A-122743.1	CCUGGAUGAGAGAAACUGCGU	254	A-122744.1	ACGCAGUUUCUCUCAUCCAGGCC	323	1560
AD-60998.1	A-122821.1	CACUGUGACUGUGGCCUCCAA	255	A-122822.1	UUGGAGGCCACAGUCACAGUGCU	324	1804
AD-60961.1	A-122808.1	GUCCUCCGAGGGUGAGUGGCC	256	A-122809.1	GGCCACUCACCCUCGGAGGACAC	325	1857
AD-61004.1	A-122825.1	CUCCGAGGGUGAGUGGCCAUA	257	A-122826.1	UAUGGCCACUCACCCUCGGAGGA	326	1860
AD-60949.1	A-122804.1	UCCGAGGGUGAGUGGCCAUGG	258	A-122805.1	CCAUGGCCACUCACCCUCGGAGG	327	1861
AD-60969.1	A-119189.2	CCAGGUUCGGGGUCGACACAU	259	A-122755.1	AUGUGUCGACCCCGAACCUGGAG	328	1893
AD-60966.1	A-122794.1	AGGUUCGGGGUCGACACAUCU	260	A-122795.1	AGAUGUGUCGACCCCGAACCUGG	329	1895
AD-60967.1	A-122810.1	CGGGGUCGACACAUCUGUGGG	261	A-122811.1	CCCACAGAUGUGUCGACCCCGAA	330	1900
AD-60989.1	A-122816.1	CGGGGUCGACACAUCUGUGGA	262	A-122817.1	UCCACAGAUGUGUCGACCCCGAA	331	1900
AD-60973.1	A-122812.1	GGGGUCGACACAUCUGUGGGG	263	A-122813.1	CCCCACAGAUGUGUCGACCCCGA	332	1901
AD-60992.1	A-122818.1	GGGGUCGACACAUCUGUGGGA	264	A-122819.1	UCCCACAGAUGUGUCGACCCCGA	333	1901
AD-60985.1	A-122827.1	GGGUCGACACAUCUGUGGGGA	265	A-122828.1	UCCCCACAGAUGUGUCGACCCCG	334	1902
AD-60946.1	A-122759.1	GCUGACCGCUGGGUGAUAACA	266	A-122760.1	UGUUAUCACCCAGCGGUCAGCGA	335	1933
AD-60979.1	A-122814.1	CUUCCAGGAGGACAGCAUGGC	267	A-122815.1	GCCAUGCUGUCCUCCUGGAAGCA	336	1965
AD-60976.1	A-122767.1	GGCCUGGAGAGGUGUCCUUCA	268	A-122768.1	UGAAGGACACCUCUCCAGGCCAG	337	2039
AD-60939.1	A-122730.1	GCCUGGAGAGGUGUCCUUCAA	269	A-122731.1	UUGAAGGACACCUCUCCAGGCCA	338	2040
AD-60978.1	A-122798.1	CCAAGCAGGGGGACAAGUAUU	270	A-122799.1	AAUACUUGUCCCCCUGCUUGGCA	339	2608
AD-60958.1	A-122762.1	CAAGCAGGGGGACAAGUAUUC	271	A-122763.1	GAAUACUUGUCCCCCUGCUUGGC	340	2609
AD-60962.1	A-119231.2	UGGCAGGAGGUGGCAUCUUGU	272	A-122738.1	ACAAGAUGCCACCUCCUGCCACC	341	2664
AD-60941.1	A-122771.1	GCAGGAGGUGGCAUCUUGUCU	273	A-122772.1	AGACAAGAUGCCACCUCCUGCCA	342	2666
AD-60965.1	A-122779.1	GCUUCGGAAGCCCCUGGUCUA	274	A-122780.1	UAGACCAGGGGCUUCCGAAGCUG	343	2954
AD-60954.1	A-122790.1	CUUCGGAAGCCCCUGGUCUAA	275	A-122791.1	UUAGACCAGGGGCUUCCGAAGCU	344	2955

ID del dúplex	ID de secuencia sentido	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID de secuencia antisentido	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	Posición en NM_153609.2
AD-60975.1	A-119233.2	CCCCUGGUCUAACUUGGGAUC	276	A-122756.1	GAUCCCAAGUUAGACCAGGGGCU	345	2964
AD-60945.1	A-122747.1	CCCUGGUCUAACUUGGGAUCU	277	A-122748.1	AGAUCCCAAGUUAGACCAGGGGC	346	2965
AD-60971.1	A-122781.1	CCUGGUCUAACUUGGGAUCUG	278	A-122782.1	CAGAUCCCAAGUUAGACCAGGGG	347	2966
AD-60948.1	A-122788.1	CUAACUUGGGAUCUGGGAAUG	279	A-122789.1	CAUUCCCAGAUCCCAAGUUAGAC	348	2972

Tabla 5. Secuencias modificadas de TMPRSS6

ID del dúplex	ID de secuencia sentido	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID de secuencia antisentido	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:
AD-46273.1	A-96908.1	uGGuAuuuccuAGGGuAcAdTsdT	349	A-96909.1	UGuACCCuAGGAAAuACcAdTsdT	418
AD-59743.1	A-120243.1	UfscsUfgGfuAfuUfUfCfcUfaGfgGfuAfcAfL96	350	A-120244.1	usGfsuAfcCfcUfaGfgaaAfuAfcCfaGfasgsu	419
AD-60939.1	A-122730.1	GfscsCfuGfgAfgAfGfGfuGfuCfcUfuCfaAfL96	351	A-122731.1	usUfsgAfaGfgAfcAfccuCfuCfcAfgGfcscsa	420
AD-60940.1	A-122745.1	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	352	A-122746.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	421
AD-60941.1	A-122771.1	GfscsAfgGfaGfgUfGfGfcAfuCfuUfgUfcUfL96	353	A-122772.1	asGfsaCfaAfgAfuGfccaCfcUfcCfuGfcscsa	422
AD-60942.1	A-122786.1	GfsgsGfcCfuGfcAfCfAfgCfuAfcUfaCfgAfL96	354	A-122787.1	usCfsgUfaGfuAfgCfuguGfcAfgGfcCfcsusu	423
AD-60943.1	A-122802.1	CfsasCfcUfcCfcAfGfAfuCfuCfcCfuCfaCfL96	355	A-122803.1	gsUfsgAfgGfgAfgAfucuGfgGfaGfgUfgsasa	424
AD-60944.1	A-122732.1	GfsgsUfgCfuAfcUfCfUfgGfuAfuUfuCfcUfL96	356	A-122733.1	asGfsgAfaAfuAfcCfagaGfuAfgCfaCfcscsc	425
AD-60945.1	A-122747.1	CfscsCfuGfgUfcUfAfAfcUfuGfgGfaUfcUfL96	357	A-122748.1	asGfsaUfcCfcAfaGfuuaGfaCfcAfgGfgsgsc	426
AD-60946.1	A-122759.1	GfscsUfgAfcCfgCfUfGfgGfuGfaUfaAfcAfL96	358	A-122760.1	usGfsuUfaUfcAfcCfcagCfgGfuCfaGfcsgsa	427
AD-60947.1	A-122773.1	CfsusAfcAfgGfgCfCfGfaGfuAfcGfaAfgUfL96	359	A-122774.1	asCfsuUfcGfuAfcUfcggCfcCfuGfuAfgsgsg	428
AD-60948.1	A-122788.1	CfsusAfaCfuUfgGfGfAfuCfuGfgGfaAfuGfL96	360	A-122789.1	csAfsuUfcCfcAfgAfuccCfaAfgUfuAfgsasc	429
AD-60949.1	A-122804.1	UfscsCfgAfgGfgUfGfAfgUfgGfcCfaUfgGfL96	361	A-122805.1	csCfsaUfgGfcCfaCfucaCfcCfuCfgGfasgsg	430
AD-60950.1	A-122734.1	AfscsGfgCfcUfgGfAfUfgAfgAfgAfaAfcUfL96	362	A-122735.1	asGfsuUfuCfuCfuCfaucCfaGfgCfcGfususg	431
AD-60951.1	A-122749.1	GfsgsCfaGfaAfgUfAfUfgAfuUfuGfcCfgUfL96	363	A-122750.1	asCfsgGfcAfaAfuCfauaCfuUfcUfgCfcsusc	432
AD-60952.1	A-119187.2	CfscsCfaAfcGfgCfCfUfgGfaUfgAfgAfgAfL96	364	A-122761.1	usCfsuCfuCfaUfcCfaggCfcGfuUfgGfgsgsc	433
AD-60953.1	A-122775.1	CfsusGfcUfuCfuUfCfUfgGfuUfcAfuUfcUfL96	365	A-122776.1	asGfsaAfuGfaAfcCfagaAfgAfaGfcAfgsgsu	434
AD-60954.1	A-122790.1	CfsusUfcGfgAfaGfCfCfcCfuGfgUfcUfaAfL96	366	A-122791.1	usUfsaGfaCfcAfgGfggcUfuCfcGfaAfgscsu	435
AD-60955.1	A-122806.1	CfsasGfaAfcAfgGfAfGfgCfuGfuGfuGfgCfL96	367	A-122807.1	gsCfscAfcAfcAfgCfcucCfuGfuUfcUfgsgsa	436
AD-60956.1	A-122736.1	CfsgsCfcAfcUfuCfUfCfcCfaGfgAfuCfuUfL96	368	A-122737.1	asAfsgAfuCfcUfgGfgagAfaGfuGfgCfgsasu	437
AD-60957.1	A-122751.1	GfscsCfaGfuGfuGfAfAfaGfaCfaUfaGfcUfL96	369	A-122752.1	asGfscUfaUfgUfcUfuucAfcAfcUfgGfcsusu	438
AD-60958.1	A-122762.1	CfsasAfgCfaGfgGfGfGfaCfaAfgUfaUfuCfL96	370	A-122763.1	gsAfsaUfaCfuUfgUfcccCfcUfgCfuUfgsgsc	439

ID del dúplex	ID de secuencia sentido	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID de secuencia antisentido	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:
AD-60959.1	A-122777.1	CfscsUfgUfgAfuGfGfGfgUfcAfaGfgAfcUfL96	371	A-122778.1	asGfsuCfcUfuGfaCfcccAfuCfaCfaGfgscsa	440
AD-60960.1	A-122792.1	AfsgsUfgUfgAfaAfGfAfcAfuAfgCfuGfcAfL96	372	A-122793.1	usGfscAfgCfuAfuGfucuUfuCfaCfaCfusgsg	441
AD-60961.1	A-122808.1	GfsusCfcUfcCfgAfGfGfgUfgAfgUfgGfcCfL96	373	A-122809.1	gsGfscCfaCfuCfaCfccuCfgGfaGfgAfcsasc	442
AD-60962.1	A-119231.2	UfsgsGfcAfgGfaGfGfUfgGfcAfuCfuUfgUfL96	374	A-122738.1	asCfsaAfgAfuGfcCfaccUfcCfuGfcCfascsc	443
AD-60963.1	A-122753.1	CfsgsGfgAfcCfgAfCfUfgGfcCfaUfgUfaUfL96	375	A-122754.1	asUfsaCfaUfgGfcCfaguCfgGfuCfcCfgsgsc	444
AD-60964.1	A-119169.2	CfscsCfuAfcAfgGfGfCfcGfaGfuAfcGfaAfL96	376	A-122764.1	usUfscGfuAfcUfcGfgccCfuGfuAfgGfgsgsa	445
AD-60965.1	A-122779.1	GfscsUfuCfgGfaAfGfCfcCfcUfgGfuCfuAfL96	377	A-122780.1	usAfsgAfcCfaGfgGfgcuUfcCfgAfaGfcsusg	446
AD-60966.1	A-122794.1	AfsgsGfuUfcGfgGfGfUfcGfaCfaCfaUfcUfL96	378	A-122795.1	asGfsaUfgUfgUfcGfaccCfcGfaAfcCfusgsg	447
AD-60967.1	A-122810.1	CfsgsGfgGfuCfgAfCfAfcAfuCfuGfuGfgGfL96	379	A-122811.1	csCfscAfcAfgAfuGfuguCfgAfcCfcCfgsasa	448
AD-60968.1	A-122739.1	CfscsGfaCfuGfgCfCfAfuGfuAfuGfaCfgUfL96	380	A-122740.1	asCfsgUfcAfuAfcAfuggCfcAfgUfcGfgsusc	449
AD-60969.1	A-119189.2	CfscsAfgGfuUfcGfGfGfgUfcGfaCfaCfaUfL96	381	A-122755.1	asUfsgUfgUfcGfaCfcccGfaAfcCfuGfgsasg	450
AD-60970.1	A-122765.1	GfsgsGfuUfgUfuAfCfCfgCfuAfcAfgCfuAfL96	382	A-122766.1	usAfsgCfuGfuAfgCfgguAfaCfaAfcCfcsasg	451
AD-60971.1	A-122781.1	CfscsUfgGfuCfuAfAfCfuUfgGfgAfuCfuGfL96	383	A-122782.1	csAfsgAfuCfcCfaAfguuAfgAfcCfaGfgsgsg	452
AD-60972.1	A-122796.1	CfsasCfgCfuGfgGfUfUfgUfuAfcCfgCfuAfL96	384	A-122797.1	usAfsgCfgGfuAfaCfaacCfcAfgCfgUfgsgsa	453
AD-60973.1	A-122812.1	GfsgsGfgUfcGfaCfAfCfaUfcUfgUfgGfgGfL96	385	A-122813.1	csCfscCfaCfaGfaUfgugUfcGfaCfcCfcsgsa	454
AD-60974.1	A-122741.1	UfsgsUfgCfgGfgUfGfCfaCfuAfuGfgCfuUfL96	386	A-122742.1	asAfsgCfcAfuAfgUfgcaCfcCfgCfaCfascsc	455
AD-60975.1	A-119233.2	CfscsCfcUfgGfuCfUfAfaCfuUfgGfgAfuCfL96	387	A-122756.1	gsAfsuCfcCfaAfgUfuagAfcCfaGfgGfgscsu	456
AD-60976.1	A-122767.1	GfsgsCfcUfgGfaGfAfGfgUfgUfcCfuUfcAfL96	388	A-122768.1	usGfsaAfgGfaCfaCfcucUfcCfaGfgCfcsasg	457
AD-60977.1	A-122783.1	CfsusUfcUfuCfuGfGfUfuCfaUfuCfuCfcAfL96	389	A-122784.1	usGfsgAfgAfaUfgAfaccAfgAfaGfaAfgscsa	458
AD-60978.1	A-122798.1	CfscsAfaGfcAfgGfGfGfgAfcAfaGfuAfuUfL96	390	A-122799.1	asAfsuAfcUfuGfuCfcccCfuGfcUfuGfgscsa	459
AD-60979.1	A-122814.1	CfsusUfcCfaGfgAfGfGfaCfaGfcAfuGfgCfL96	391	A-122815.1	gsCfscAfuGfcUfgUfccuCfcUfgGfaAfgscsa	460
AD-60980.1	A-122743.1	CfscsUfgGfaUfgAfGfAfgAfaAfcUfgCfgUfL96	392	A-122744.1	asCfsgCfaGfuUfuCfucuCfaUfcCfaGfgscsc	461
AD-60981.1	A-122757.1	GfscsCfaCfuUfcUfCfCfcAfgGfaUfcUfuAfL96	393	A-122758.1	usAfsaGfaUfcCfuGfggaGfaAfgUfgGfcsgsa	462

ID del dúplex	ID de secuencia sentido	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID de secuencia antisentido	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:
AD-60982.1	A-122769.1	GfscsGfgGfuGfcAfCfUfaUfgGfcUfuGfuAfL96	394	A-122770.1	usAfscAfaGfcCfaUfaguGfcAfcCfcGfcsasc	463
AD-60983.1	A-119191.2	CfsasAfcGfgCfcUfGfGfaUfgAfgAfgAfaAfL96	395	A-122785.1	usUfsuCfuCfuCfaUfccaGfgCfcGfuUfgsgsg	464
AD-60984.1	A-122800.1	CfscsAfgAfaCfaGfGfAfgGfcUfgUfgUfgGfL96	396	A-122801.1	csCfsaCfaCfaGfcCfuccUfgUfuCfuGfgsasu	465
AD-60985.1	A-122827.1	GfsgsGfuCfgAfcAfCfAfuCfuGfuGfgGfgAfL96	397	A-122828.1	usCfscCfcAfcAfgAfuguGfuCfgAfcCfcscsg	466
AD-60986.1	A-122842.1	CfscsCfcAfaCfgGfCfCfuGfgAfuGfaGfaAfL96	398	A-122843.1	usUfscUfcAfuCfcAfggcCfgUfuGfgGfgscsa	467
AD-60987.1	A-119213.2	GfscsCfcCfaAfcGfGfCfcUfgGfaUfgAfgAfL96	399	A-122829.1	usCfsuCfaUfcCfaGfgccGfuUfgGfgGfcsasg	468
AD-60988.1	A-122844.1	CfsusGfcCfcUfgGfAfGfaGfuUfcCfuCfuAfL96	400	A-122845.1	usAfsgAfgGfaAfcUfcucCfaGfgGfcAfgsgsg	469
AD-60989.1	A-122816.1	CfsgsGfgGfuCfgAfCfAfcAfuCfuGfuGfgAfL96	401	A-122817.1	usCfscAfcAfgAfuGfuguCfgAfcCfcCfgsasa	470
AD-60990.1	A-122830.1	UfsusUfcCfuAfgGfGfUfaCfaAfgGfcGfgAfL96	402	A-122831.1	usCfscGfcCfuUfgUfaccCfuAfgGfaAfasusa	471
AD-60991.1	A-122846.1	AfscsUfgCfcCfcAfAfCfgGfcCfuGfgAfuAfL96	403	A-122847.1	usAfsuCfcAfgGfcCfguuGfgGfgCfaGfuscsc	472
AD-60992.1	A-122818.1	GfsgsGfgUfcGfaCfAfCfaUfcUfgUfgGfgAfL96	404	A-122819.1	usCfscCfaCfaGfaUfgugUfcGfaCfcCfcsgsa	473
AD-60993.1	A-122832.1	CfsusGfcCfcCfaAfCfGfgCfcUfgGfaUfgAfL96	405	A-122833.1	usCfsaUfcCfaGfgCfcguUfgGfgGfcAfgsusc	474
AD-60994.1	A-122848.1	AfsusUfuCfcUfaGfGfGfuAfcAfaGfgCfgAfL96	406	A-122849.1	usCfsgCfcUfuGfuAfcccUfaGfgAfaAfusasc	475
AD-60996.1	A-122834.1	CfscsCfcUfgCfcCfUfGfgAfgAfgUfuCfcUfL96	407	A-122835.1	asGfsgAfaCfuCfuCfcagGfgCfaGfgGfgsusc	476
AD-60997.1	A-122850.1	CfscsCfuGfcCfcUfGfGfaGfaGfuUfcCfuAfL96	408	A-122851.1	usAfsgGfaAfcUfcUfccaGfgGfcAfgGfgsgsu	477
AD-60998.1	A-122821.1	CfsasCfuGfuGfaCfUfGfuGfgCfcUfcCfaAfL96	409	A-122822.1	usUfsgGfaGfgCfcAfcagUfcAfcAfgUfgscsu	478
AD-60999.1	A-122836.1	GfsgsAfcUfgCfcCfCfAfaCfgGfcCfuGfgAfL96	410	A-122837.1	usCfscAfgGfcCfgUfuggGfgCfaGfuCfcsusu	479
AD-61000.1	A-122852.1	GfsgsUfaUfuUfcCfUfAfgGfgUfaCfaAfgAfL96	411	A-122853.1	usCfsuUfgUfaCfcCfuagGfaAfaUfaCfcsasg	480
AD-61001.1	A-122823.1	CfsasCfcUfcCfcAfGfAfuCfuCfcCfuCfaAfL96	412	A-122824.1	usUfsgAfgGfgAfgAfucuGfgGfaGfgUfgsasa	481
AD-61002.1	A-122838.1	UfsgsGfuAfuUfuCfCfUfaGfgGfuAfcAfaAfL96	413	A-122839.1	usUfsuGfuAfcCfcUfaggAfaAfuAfcCfasgsa	482
AD-61003.1	A-122854.1	GfsusAfuUfuCfcUfAfGfgGfuAfcAfaGfgAfL96	414	A-122855.1	usCfscUfuGfuAfcCfcuaGfgAfaAfuAfcscsa	483
AD-61004.1	A-122825.1	CfsusCfcGfaGfgGfUfGfaGfuGfgCfcAfuAfL96	415	A-122826.1	usAfsuGfgCfcAfcUfcacCfcUfcGfgAfgsgsa	484
AD-61005.1	A-122840.1	UfsgsCfcCfcAfaCfGfGfcCfuGfgAfuGfaAfL96	416	A-122841.1	usUfscAfuCfcAfgGfccgUfuGfgGfgCfasgsu	485

ID del dúplex	ID de secuencia sentido	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID de secuencia antisentido	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:
AD-61006.1	A-122856.1	CfscsUfgCfcCfuGfGfAfgAfgUfuCfcUfcUfL96	417	A-122857.1	asGfsaGfgAfaCfuCfuccAfgGfgCfaGfgsgsg	486

Ejemplo 6. Cribado de dosis única *in vitro*

Cultivo celular y transfecciones para estudios de dosis única y de respuesta a dosis

Se cultivaron células Hep3B (ATCC, Manassas, VA) a casi confluencia a 37 ºC en una atmósfera de 5 % de CO_2 en DMEM (ATCC) complementado con 10 % de FBS, estreptomicina y glutamina (ATCC) antes de desprenderse de la placa por tripsinización. La transfección se llevó a cabo añadiendo 14.8 µl de Opti-MEM más 0.2 µl de Lipofectamina RNAiMax por pocillo (Invitrogen, Carlsbad CA. cat n.º 13778-150) a 5 µl de dúplex de ARNip por pocillo en una placa de 96 pocillos y se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Entonces se añadieron 80 µl de medio de crecimiento completo sin antibiótico que contenía ~2 x 10^4 células Hep3B a la mezcla de ARNip. Las células se incubaron durante 24 horas antes de la purificación del ARN. Se realizaron experimentos a concentración de dúplex final de 10 nM y 0.1 nM.

Aislamiento de ARN total usando el kit de aislamiento de ARNm DYNABEADS (Invitrogen, pieza n.º: 610-12)

Se recogieron células y se lisaron en 150 µl de tampón de lisis/unión, a continuación se mezclaron durante 5 minutos a 850 rpm usando una termomezcladora Eppendorf (la velocidad de mezcla fue la misma durante todo el proceso). Se añadieron diez microlitros de perlas magnéticas y 80 µl de mezcla de tampón de lisis/de unión a una placa de fondo redondo y se mezclaron durante 1 minuto. Las perlas magnéticas se capturaron usando soporte magnético y el sobrenadante se eliminó sin perturbar las perlas. Después de eliminar el sobrenadante, se añadieron las células lisadas a las perlas restantes y se mezclaron durante 5 minutos. Después de eliminar el sobrenadante, las perlas

magnéticas se lavaron 2 veces con 150 µl de tampón de lavado A y se mezclaron durante 1 minuto. Las perlas se capturaron de nuevo y se extrajo el sobrenadante. Entonces se lavaron las perlas con 150 µl de tampón de lavado B, se capturaron y se extrajo el sobrenadante. Las perlas se lavaron a continuación con 150 µl de tampón de elución, se capturaron y se extrajo el sobrenadante. Las perlas se dejaron secar durante 2 minutos. Después de secar, se añadieron 50 µl de tampón de elución y se mezclaron durante 5 minutos a 70 ºC. Las perlas se capturaron sobre imán durante 5 minutos. Se extrajeron 40 µl de sobrenadante y se añadieron a otra placa de 96 pocillos.

Síntesis de ADNc usando el kit de transcripción inversa de ADNc de alta capacidad ABI (Applied Biosystems, Foster City, CA, Cat n.º 4368813)

Se añadieron una mezcla maestra de 2 µl 10 X tampón, 0.8 µl 25X dNTPs, 2 µl de cebadores al azar, 1 µl de transcriptasa inversa, 1 µl de inhibidor de RNasa y 3.2 µl de H2O por reacción en 10 µl de ARN total. Se generó ADNc usando un ciclador térmico Bio-Rad C-1000 o S-1000 (Hercules, CA) a través de las siguientes etapas: 25 ºC 10 min, 37 ºC 120 min, 85 ºC 5 s, 4 ºC mantenimiento.

PCR en tiempo real

Se añadieron 2 µl de ADNc a una mezcla maestra que contenía 0.5 µl de sonda TaqMan de GAPDH (Applied Biosystems Cat n.º 4326317E), 0.5 µl de sonda TaqMan de TMPRSS6 (Applied Biosystems Cat n.º Hs00542184_m1) y 5 µl de mezcla maestra de la sonda Lightcycler 480 (Roche Cat n.º 04887301001) por pocillo en 50 placas de 384 pocillos (Roche Cat n.º 04887301001). Se hizo PCR en tiempo real en un sistema de PCR de tiempo real Lightcycler de Roche (Roche) usando el ensayo △△Ct(RQ). Se probó cada dúplex en

dos transfecciones independientes y cada transfección se ensayó por duplicado, a menos que se indique lo contrario en las tablas resumen.

Para calcular el cambio relativo en veces se analizaron datos en tiempo real usando el método ΔΔCt y se normalizaron a ensayos realizados con células transfectadas con 10nM de AD-195510, o células transfectadas con vector vacío.

Los datos se expresan como una fracción de mensajero de TMPRSS6 que queda en células transfectadas con ARNip que se dirigen a TMPRSS6, con respecto a células sin tratamiento previo. Todos los ARNip se transfectaron al menos dos veces y se realizaron reacciones de qPCR por duplicado. Los datos se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Cribado de dosis única de TMPRSS6.

ID del dúplex	Promedio 10 nM	Promedio 0.1 nM	DE 10 nM	DE 0.1 nM
AD-46273	76.5	112.1	14.3	18.6
AD-59743	61.4	108.2	8.7	4.4
AD-60939	38.0	85.7	19.3	25.2
AD-60940	24.2	22.6	10.1	9.7
AD-60941	48.5	84.7	11.7	29.7
AD-60942	102.9	111.2	4.3	44.8
AD-60943	86.2	96.5	2.3	28.8
AD-60944	24.6	78.5	1.1	36.5
AD-60945	65.8	140.9	0.5	59.2
AD-60946	50.3	105.9	4.1	31.2
AD-60947	79.1	147.2	12.3	51.2
AD-60948	81.0	113.9	0.6	32.7
AD-60949	111.3	96.2	8.2	28.1
AD-60950	53.8	93.2	7.6	42.3

ID del dúplex	Promedio 10 nM	Promedio 0.1 nM	DE 10 nM	DE 0.1 nM
AD-60951	74.1	121.6	6.4	56.2
AD-60952	47.6	118.3	8.1	52.4
AD-60953	22.0	56.7	8.3	18.0
AD-60954	23.3	55.8	5.3	31.7
AD-60955	110.8	117.5	1.6	38.7
AD-60956	15.8	29.6	1.7	10.2
AD-60957	22.3	58.3	1.5	6.1
AD-60958	106.4	136.0	24.1	61.7
AD-60959	79.6	123.3	0.6	49.9
AD-60960	17.4	49.4	8.6	10.2
AD-60961	107.7	129.0	6.6	50.5
AD-60962	90.2	113.3	8.0	67.2
AD-60963	117.4	138.1	2.6	16.8
AD-60964	80.7	123.2	24.2	18.9
AD-60965	30.1	80.2	9.0	20.8
AD-60966	54.1	133.6	4.6	44.0
AD-60967	122.2	147.4	11.7	42.0
AD-60968	86.9	142.0	39.9	49.7
AD-60969	106.2	116.3	16.6	39.1
AD-60970	54.6	112.6	7.3	11.8
AD-60971	50.5	118.8	6.9	47.0
AD-60972	55.6	94.2	6.5	3.4
AD-60973	126.1	133.6	8.0	36.8
AD-60974	82.6	115.0	8.7	43.7
AD-60975	88.2	114.3	13.6	43.9
AD-60976	46.3	71.0	11.6	30.2
AD-60977	13.5	26.4	3.4	9.2
AD-60978	72.7	92.9	6.4	31.7
AD-60979	103.8	97.0	13.7	29.2

ID del dúplex	Promedio 10 nM	Promedio 0.1 nM	DE 10 nM	DE 0.1 nM
AD-60980	28.4	58.0	12.3	21.1
AD-60981	56.0	80.6	18.3	4.5
AD-60982	102.4	137.4	15.2	16.4
AD-60983	60.8	87.1	10.1	20.3
AD-60984	53.6	116.7	1.2	47.8
AD-60985	72.6	99.2	0.7	21.7
AD-60986	90.1	96.4	6.6	29.5
AD-60987	83.1	90.7	1.6	13.7
AD-60988	69.4	102.3	2.4	55.4
AD-60989	112.4	105.7	0.6	14.7
AD-60990	90.4	93.4	6.2	4.1
AD-60991	97.6	95.6	15.5	23.4
AD-60992	104.0	131.4	6.9	33.7
AD-60993	118.6	129.2	10.5	30.1
AD-60994	25.9	57.2	6.8	0.3
AD-60996	77.3	94.2	7.8	12.6
AD-60997	60.1	80.9	18.8	7.5
AD-60998	32.6	61.4	5.7	24.6
AD-60999	133.6	110.9	39.7	15.4
AD-61000	55.8	117.6	14.2	24.9
AD-61001	57.9	85.2	8.1	42.0
AD-61002	15.4	31.4	1.5	10.1
AD-61003	82.3	98.1	4.0	11.8
AD-61004	106.4	97.7	38.5	18.8
AD-61005	138.0	141.2	65.7	20.0
AD-61006	31.7	70.9	7.8	6.6

Ejemplo 7. Efecto *in vivo* de la administración de dosis única del agente de ARNi de TMPRSS6

Se administraron ratones C57BL/6 hembra con una única inyección subcutánea de AD-60940 a una dosis de 0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg o 3.0 mg/kg, o PBS solo como control. Se evaluaron tres ratones por dosis para ARNm hepático de TMPRSS6, ARNm hepático de hepcidina, hepcidina en suero, hierro en suero total y porcentaje de saturación de transferrina en diversos momentos de tiempo. Los ratones que recibieron 1.0 mg/kg o 3.0 mg/kg de AD-60940 o PBS se evaluaron en el día 0 (pre-tratamiento) y 7, 11, 14 y 21 días después del tratamiento. Los ratones que recibieron 0.3 mg/kg de AD-60940 se evaluaron en el día 0 (pre-tratamiento) y 7 y 11 días después del tratamiento. Se determinaron ARNm hepático de TMPRSS6 y niveles de ARNm hepático de hepcidina por qPCR, se normalizaron a niveles de ARNm de GAPDH y se expresaron con respecto a los niveles de ARNm en ratones administrados con PBS solo. Se midió hepcidina en suero por ELISA (Intrinsic Life Sciences). Se midieron hierro en suero total y porcentaje de saturación de transferrina (% de sat de Tf) usando un analizador Olympus AU400 Serum Chemistry. Cada punto de datos representa el valor medio de tres ratones. La desviación estándar de la media se representa por barras de error.

La administración de dosis únicas de AD-60940 produjo supresión robusta y duradera del ARNm hepático de TMPRSS6 con respecto al control. El ARNm de la concentración de TMPRSS6 se suprimió más del 90 % durante hasta tres semanas tras la administración de la dosis de 3.0 mg/kg (Figura 3A). Como resultado de la supresión de la concentración de ARNm hepático de TMPRSS6, los niveles de ARNm de hepcidina aumentaron dos veces con respecto al control (Figura 3B), y la concentración de hepcidina en suero aumentó más de 2 veces con respecto al control (Figura 3C). Además, el

hierro en suero total (Figura 3D) disminuyó y el porcentaje de saturación de transferrina disminuyó más del 50 % con respecto al control (Figura 3E). Las disminuciones en el hierro en suero total y el porcentaje de saturación de transferrina fueron duraderos durante hasta tres semanas tras la administración de AD-60940. La Figura 3F demuestra la concentración relativa de ARNm hepático de TMPRSS6 en función de la dosis de AD-60940 tras 11 días de la administración. Cada punto de datos representa la máxima supresión de la concentración de ARNm de TMPRSS6 observada a cada nivel de dosis. Los datos se ajustaron a la ecuación de Hill.

El grado al que AD-60940 modula hepcidina y la movilización de hierro en suero es casi idéntico al observado en los estudios de ratón *Hbb*$^{th3/+}$ previos (Schmidt et al., *Blood* (2013), 121(7), 1200-1208) e indica que AD-60940 es un potente terapéutico de ARNi para producir efectos modificadores de la enfermedad en β-talasemia.

Ejemplo 8. Efecto *in vivo* de la administración multi-dosis de agente de ARNi de TMPRSS6

Se administraron a ratones C57BL/6 hembra una inyección subcutánea de AD-60940 a una dosis de 0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg o PBS solo (como control) una vez por semana durante tres semanas, luego se sacrificaron 7 días después de la dosis final (Figura 4A). Se evaluaron tres ratones por dosis para ARNm hepático de TMPRSS6, ARNm hepático de hepcidina y porcentaje de saturación de transferrina. Se determinaron niveles de ARNm hepático de TMPRSS6 y de ARNm hepático de hepcidina por qPCR, se normalizaron a niveles de ARNm de GAPDH y se expresaron con respecto a los niveles de ARNm en ratones administrados con PBS solo. El porcentaje de saturación de transferrina (% de sat de Tf)

se midió usando un analizador Olympus AU400 Serum Chemistry. Cada punto de datos representa el valor medio de tres ratones. La desviación estándar de la media se representa por barras de error.

La administración multi-dosis de 1.0 mg/kg de AD-60940 produjo más del 90 % de supresión de la concentración de ARNm de TMPRSS6 (Figura 4B). La concentración de ARNm de hepcidina aumentó dos veces y el porcentaje de saturación de transferrina disminuyó más del 50 % con respecto al control (Figura 4B). La Figura 4C demuestra la concentración relativa de ARNm hepático de TMPRSS6 en función de la dosis de AD-60940. Los datos se ajustaron a la ecuación de Hill. Estos datos indican que la DE80 de multi-dosis es inferior a 1.0 mg/kg.

Este estudio demuestra que AD-60940 presenta supresión robusta y duradera de TMPRSS6, produciendo inducción de hepcidina y restricción sistémica de hierro e indica que AD-60940 es un potente terapéutico de ARNi para producir efectos modificadores de la enfermedad en β-talasemia.

Ejemplo 9. Relación entre niveles de ARNm hepático de TMPRSS6 y concentración de hepcidina en suero y porcentaje de saturación de transferrina

Se analizaron adicionalmente Los datos generados usando AD-59743, AD-61002, AD-60940 y otros agentes de ARNi de TMPRSS6 para evaluar la relación entre los niveles de ARNm hepático de TMPRSS6 y los niveles de hepcidina en suero y el porcentaje de saturación de transferrina. La concentración de hepcidina en suero demostró una relación no lineal con los niveles de ARNm de TMPRSS6 usando la ecuación de Hill (Figura 5A). El porcentaje de saturación de transferrina demostró una relación lineal con niveles de ARNm de TMPRSS6 cuando se ajustan a una ecuación de

regresión lineal simple (Figura 5B). La relación lineal entre los niveles de ARNm de TMPRSS6 y el porcentaje de saturación de transferrina indican que la restricción de hierro puede modularse con precisión y de forma predecible por AD-60940. La concentración de hepcidina en suero y los niveles relativos de ARNm de hepcidina también demostraron una relación lineal cuando se ajusta a una ecuación de regresión lineal simple (Figura 5C). A diferencia, la relación entre el porcentaje de saturación de transferrina y la concentración de hepcidina en suero fue no lineal y se ajustó a la ecuación de Hill (Figura 5D).

Ejemplo 10. Cribado de dosis única *in vivo*

Se evaluaron dúplex de ARNip de TMPRSS6 como se indica en la Figura 6 para eficacia por su capacidad para suprimir niveles de ARNm de TMPRSS6 en el hígado de ratones C57BL/6 hembra tras la administración del dúplex de ARNip. Se administró una única dosis subcutánea de 3 mg/kg de dúplex de ARNip de TMPRSS6, y los ratones se sacrificaron 7 días después. El nivel de ARNm de TMPRSS6 en el hígado se midió por qPCR usando los métodos descritos anteriormente. Los ratones en un grupo de control recibieron una inyección de PBS.

Los niveles de ARNm de TMPRSS6 tras la administración de un dúplex de ARNip de TMPRSS6 se muestran en la Figura 6. Los resultados demuestran que la administración de AD-60940, AD-59743 y AD-61002 produjo supresión sustancial de ARNm hepático de TMPRSS6, produciendo AD60940 el mayor silenciamiento. Específicamente, el dúplex de ARNip de TMPRSS6 AD-60940 redujo el ARNm de TMPRSS6 más del 80 % con respecto al control. Los datos también demuestran que el tratamiento con AD-59743, AD-60940, AD-61002, AD-60994, AD-60998 y AD-61001 produjo una disminución en el nivel de

transcrito de TMPRSS6 que se mantiene hasta el día 7.

Ejemplo 11. Cribado multi-dosis *in vivo*

Se evaluaron dúplex de ARNip de TMPRSS6 como se indica en la Figura 7 para eficacia por su capacidad para suprimir los niveles de ARNm de TMPRSS6 en el hígado de ratones C57BL/6 no mutantes tras la administración del dúplex de ARNip. Se administró una dosis subcutánea de tanto 0.3 mg/kg como 1.0 mg/kg de dúplex de ARNip de TMPRSS6 una vez a la semana durante tres semanas. Los ratones se sacrificaron 7 días después de la última dosis. El nivel de ARNm de TMPRSS6 en el hígado se midió por qPCR usando los métodos descritos anteriormente. Los ratones en un grupo de control recibieron una inyección de PBS.

Los niveles de ARNm de TMPRSS6 tras la administración de un dúplex de ARNip de TMPRSS6 se muestran en la Figura 7. Los resultados demuestran que la pauta de dosificación de 1.0 mg/kg del dúplex de ARNip de TMPRSS6 AD-60940 reduce el ARNm de TMPRSS6 más del 80 % con respecto al control.

Ejemplo 12. Optimización de AD-60940

Basándose en la observación de que la administración de AD-60940 redujo duraderamente el ARNm de TMPRSS6 más del 80 % con respecto al control, se evaluaron ARNip adicionales basándose en la secuencia parental de AD-60940 con una variedad de modificaciones químicas para eficacia en cribados de dosis única a 10 nM y 0.1 nM por transfección en células Hep3B. Las secuencias de las hebras codificantes y no codificantes de estos agentes se muestran en la Tabla 8 y los resultados de este cribado se muestran en la Tabla 9. Los datos en la Tabla 9 se expresan como la fracción promedio de mensajero que queda con respecto al control.

Además, se modificó un subconjunto de ARNip descrito

en las Tablas 4 y 5, anteriormente, para sustituir una modificación 2’F con una 2’OMe en el extremo 5’ de la hebra codificante y para añadir un 5’-fosfato en la hebra no codificante. Estos agentes de ARNip también se evaluaron para la eficacia *in vitro* en cribados de dosis única a 10 nM y 0.1 nM por transfección en células Hep3B. Las secuencias de las hebras codificantes y no codificantes de estos agentes se muestran en la Tabla 10 y los resultados de este cribado se muestran en la Tabla 11. Los datos en la Tabla 11 se expresan como la fracción promedio de mensajero que queda con respecto al control.

Tabla 8. Secuencias modificadas de TMPRSS6

ID del dúplex	ID sentido	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID antisentido	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:
AD-63214	A-126586.2	Y44CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	487	A-126587.2	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	544
AD-63240	A-122745.11	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	488	A-126607.1	usUfsguaCfcCfuAfggaAfaUfaccagsasg	545
AD-63209	A-126594.1	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfdTacaaL96	489	A-122746.13	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	546
AD-63208	A-122745.6	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	490	A-126587.1	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	547
AD-63202	A-126586.1	Y44CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	491	A-122746.6	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	548
AD-63216	A-122745.7	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	492	A-126603.1	usUfsgUfaCfccuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	549
AD-63219	A-126617.1	gsgsUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	493	A-126618.1	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcsasg	550
AD-63228	A-122745.9	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	494	A-126605.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaccagsasg	551
AD-63205	A-122745.13	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	495	A-126609.1	usUfsgUfaccCfuaggaAfaUfaccAfgsasg	552
AD-63241	A-126589.2	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuacaaL96	496	A-126611.3	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	553
AD-63243	A-126621.3	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	497	A-126624.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfAfuaCfcAfgsasg	554
AD-63203	A-126593.1	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuadCaaL96	498	A-122746.12	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	555
AD-63223	A-122745.16	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	499	A-126612.1	usUfsguaCfccuaggaAfaUfaccagsasg	556
AD-63231	A-126621.1	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	500	A-126622.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	557
AD-63199	A-122745.12	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	501	A-126608.1	usUfsgUfaccCfuAfggaAfaUfaccAfgsasg	558
AD-63217	A-122745.15	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	502	A-126611.1	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	559
AD-63229	A-122745.17	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	503	A-126613.1	usUfsguaCfcCfUfaggaAfaUfaccagsasg	560
AD-63255	A-126621.5	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	504	A-126626.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuaCfcAfgsasg	561
AD-63226	A-126589.1	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuacaaL96	505	A-122746.8	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	562
AD-63211	A-122745.14	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	506	A-126610.1	usUfsgUfacccuAfggaAfaUfaccAfgsasg	563
AD-63273	A-126621.8	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	507	A-126629.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfAfuAfccagsasg	564

ID del dúplex	ID sentido	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID antisentido	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:
AD-60940	A-122745.1	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	508	A-122746.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	565
AD-63249	A-126621.4	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	509	A-126625.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuAfCfcAfgsasg	566
AD-63256	A-122745.19	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	510	A-126634.1	usUfsgUfaccCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	567
AD-63280	A-126639.1	csusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	511	A-126587.3	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	568
AD-63237	A-126621.2	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	512	A-126623.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	569
AD-63285	A-126621.10	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	513	A-126631.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfAfuAfccAfgsasg	570
AD-63215	A-126595.1	csusgguaUfuUfCfdCuaggGfuacaaL96	514	A-122746.14	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	571
AD-63222	A-122745.8	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	515	A-126604.1	usUfsguaCfcCfuAfggaAfaUfaccAfgsasg	572
AD-63232	A-126590.1	csusgguAfuuUfcCfUfagGfGfuacaaL96	516	A-122746.9	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	573
AD-63218	A-126594.2	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfdTacaaL96	517	A-126611.7	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	574
AD-63261	A-126621.6	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	518	A-126627.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfAfuAfCfcagsasg	575
AD-63267	A-126621.7	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	519	A-126628.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuAfCfcagsasg	576
AD-63234	A-122745.10	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	520	A-126606.1	usUfsguaCfccuAfggaAfaUfaccAfgsasg	577
AD-63250	A-122745.18	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	521	A-126633.1	ususgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	578
AD-63212	A-126593.2	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuadCaaL96	522	A-126611.6	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	579
AD-63210	A-126602.1	csusgguauuucdCuaggg(Tgn)acaaL96	523	A-122746.21	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	580
AD-63244	A-126621.11	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	524	A-126632.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuAfccAfgsasg	581
AD-63235	A-126588.2	csusgguAfuuuCfCfuAfggGfuacaaL96	525	A-126611.2	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	582
AD-63279	A-126621.9	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	526	A-126630.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuAfccagsasg	583
AD-63227	A-126597.1	csusgguAfuuucCfuagggdTacaaL96	527	A-122746.16	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	584
AD-63220	A-126588.1	csusgguAfuuuCfCfuAfggGfuacaaL96	528	A-122746.7	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	585
AD-63238	A-126591.1	csusgguAfuuucCfuaggguacaaL96	529	A-122746.10	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	586

ID del dúplex	ID sentido	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID antisentido	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:
AD-63242	A-126598.2	csusgguAfuuucCfdTaggguacaaL96	530	A-126611.11	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	587
AD-63239	A-126599.1	csusgguauuucCfdTaggguacaaL96	531	A-122746.18	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	588
AD-63233	A-126598.1	csusgguAfuuucCfdTaggguacaaL96	532	A-122746.17	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	589
AD-63268	A-126636.1	CfsusGfgUfaUfuUfCfcuAfgGfgUfaCfaAfL96	533	A-122746.22	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	590
AD-63221	A-126596.1	csusgguAfuuucCfuaggguadCaaL96	534	A-122746.15	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	591
AD-63236	A-126597.2	csusgguAfuuucCfuagggdTacaaL96	535	A-126611.10	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	592
AD-63197	A-126592.1	csusgguauuucCfUfaggguacaaL96	536	A-122746.11	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	593
AD-63224	A-126595.2	csusgguAfuUfCfdCuaggGfuacaaL96	537	A-126611.8	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	594
AD-63200	A-126590.2	csusgguAfuuUfcCfUfagGfGfuacaaL96	538	A-126611.4	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	595
AD-63262	A-122745.20	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	539	A-126635.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaaaUfaCfcAfgsasg	596
AD-63204	A-126601.1	csusgguauuucdCuaggguacaaL96	540	A-122746.20	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	597
AD-63230	A-126596.2	csusgguAfuuucCfuaggguadCaaL96	541	A-126611.9	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	598
AD-63198	A-126600.1	csusgguauuucdCdTaggguacaaL96	542	A-122746.19	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	599
AD-63206	A-126591.2	csusgguAfuuucCfuaggguacaaL96	543	A-126611.5	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	600

Tabla 9. Cribado de dosis única de TMPRSS6

	10 nM	0.1 nM
ID del dúplex	Promedio	Promedio
AD-63214	12.40	19.46
AD-63240	12.29	27.03
AD-63209	17.11	23.38
AD-63208	14.77	23.31
AD-63202	14.87	27.08
AD-63216	15.97	34.05
AD-63219	18.47	27.82
AD-63228	19.44	34.52
AD-63205	15.44	38.23
AD-63241	18.81	41.42
AD-63243	19.15	30.87
AD-63203	17.06	42.12
AD-63223	21.98	27.52
AD-63231	22.42	30.68
AD-63199	17.74	39.50
AD-63217	18.81	38.99
AD-63229	22.33	33.42
AD-63255	21.06	34.31
AD-63226	18.36	41.65
AD-63211	26.00	32.07
AD-63273	23.11	34.96
AD-60940	22.99	34.34
AD-63249	30.83	28.35
AD-63256	23.18	35.19
AD-63280	25.10	32.42
AD-63237	23.95	35.43
AD-63285	21.53	39.60
AD-63215	29.27	42.54

AD-63222	23.88	38.24
AD-63232	30.29	35.04
AD-63218	27.02	37.31
AD-63261	24.22	46.61
AD-63267	28.32	38.90
AD-63234	24.42	55.83
AD-63250	26.77	47.92
AD-63212	28.43	46.01
AD-63210	27.91	44.35
AD-63244	30.66	45.65
AD-63235	32.75	51.82
AD-63279	38.00	48.80
AD-63227	33.15	58.12
AD-63220	38.31	54.08
AD-63238	45.56	51.50
AD-63242	47.96	54.26
AD-63239	51.98	49.22
AD-63233	51.37	65.83
AD-63268	41.22	82.16
AD-63221	57.02	65.11
AD-63236	49.86	71.66
AD-63197	47.67	78.29
AD-63224	67.73	60.88
AD-63200	62.89	67.68
AD-63262	64.25	79.72
AD-63204	68.01	80.99
AD-63230	66.88	81.04
AD-63198	65.67	78.28
AD-63206	65.10	82.71

Tabla 10. Secuencias modificadas de TMPRSS6

ID del dúplex	ID sentido	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID antisentido	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:
AD-63214	A-126586.2	Y44CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	601	A-126587.2	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	658
AD-63240	A-122745.11	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	602	A-126607.1	usUfsguaCfcCfuAfggaAfaUfaccagsasg	659
AD-63209	A-126594.1	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfdTacaaL96	603	A-122746.13	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	660
AD-63208	A-122745.6	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	604	A-126587.1	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	661
AD-63202	A-126586.1	Y44CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	605	A-122746.6	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	662
AD-63216	A-122745.7	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	606	A-126603.1	usUfsgUfaCfccuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	663
AD-63219	A-126617.1	gsgsUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	607	A-126618.1	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcsasg	664
AD-63228	A-122745.9	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	608	A-126605.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaccagsasg	665
AD-63205	A-122745.13	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	609	A-126609.1	usUfsgUfaccCfuaggaAfaUfaccAfgsasg	666
AD-63241	A-126589.2	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuacaaL96	610	A-126611.3	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	667
AD-63243	A-126621.3	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	611	A-126624.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfAfuaCfcAfgsasg	668
AD-63203	A-126593.1	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuadCaaL96	612	A-122746.12	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	669
AD-63223	A-122745.16	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	613	A-126612.1	usUfsguaCfccuaggaAfaUfaccagsasg	670
AD-63231	A-126621.1	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	614	A-126622.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	671
AD-63199	A-122745.12	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	615	A-126608.1	usUfsgUfaccCfuAfggaAfaUfaccAfgsasg	672
AD-63217	A-122745.15	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	616	A-126611.1	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	673
AD-63229	A-122745.17	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	617	A-126613.1	usUfsguaCfcCfUfaggaAfaUfaccagsasg	674
AD-63255	A-126621.5	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	618	A-126626.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuaCfcAfgsasg	675
AD-63226	A-126589.1	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuacaaL96	619	A-122746.8	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	676
AD-63211	A-122745.14	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	620	A-126610.1	usUfsgUfacccuAfggaAfaUfaccAfgsasg	677
AD-63273	A-126621.8	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	621	A-126629.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfAfuAfccagsasg	678

ID del dúplex	ID sentido	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID antisentido	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:
AD-60940	A-122745.1	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	622	A-122746.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	679
AD-63249	A-126621.4	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	623	A-126625.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuAfCfcAfgsasg	680
AD-63256	A-122745.19	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	624	A-126634.1	usUfsgUfaccCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	681
AD-63280	A-126639.1	csusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	625	A-126587.3	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	682
AD-63237	A-126621.2	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	626	A-126623.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	683
AD-63285	A-126621.10	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	627	A-126631.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfAfuAfccAfgsasg	684
AD-63215	A-126595.1	csusgguaUfuUfCfdCuaggGfuacaaL96	628	A-122746.14	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	685
AD-63222	A-122745.8	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	629	A-126604.1	usUfsguaCfcCfuAfggaAfaUfaccAfgsasg	686
AD-63232	A-126590.1	csusgguAfuuUfcCfUfagGfGfuacaaL96	630	A-122746.9	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	687
AD-63218	A-126594.2	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfdTacaaL96	631	A-126611.7	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	688
AD-63261	A-126621.6	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	632	A-126627.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfAfuAfCfcagsasg	689
AD-63267	A-126621.7	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	633	A-126628.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuAfCfcagsasg	690
AD-63234	A-122745.10	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	634	A-126606.1	usUfsguaCfccuAfggaAfaUfaccAfgsasg	691
AD-63250	A-122745.18	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	635	A-126633.1	ususgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	692
AD-63212	A-126593.2	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuadCaaL96	636	A-126611.6	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	693
AD-63210	A-126602.1	csusgguauuucdCuaggg(Tgn)acaaL96	637	A-122746.21	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	694
AD-63244	A-126621.11	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	638	A-126632.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuAfccAfgsasg	695
AD-63235	A-126588.2	csusgguAfuuuCfCfuAfggGfuacaaL96	639	A-126611.2	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	696
AD-63279	A-126621.9	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaaL96	640	A-126630.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuAfccagsasg	697
AD-63227	A-126597.1	csusgguAfuuucCfuagggdTacaaL96	641	A-122746.16	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	698
AD-63220	A-126588.1	csusgguAfuuuCfCfuAfggGfuacaaL96	642	A-122746.7	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	699
AD-63238	A-126591.1	csusgguAfuuucCfuaggguacaaL96	643	A-122746.10	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	700
AD-63242	A-126598.2	csusgguAfuuucCfdTaggguacaaL96	644	A-126611.11	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	701

ID del dúplex	ID sentido	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID antisentido	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:
AD-63239	A-126599.1	csusgguauuucCfdTaggguacaaL96	645	A-122746.18	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	702
AD-63233	A-126598.1	csusgguAfuuucCfdTaggguacaaL96	646	A-122746.17	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	703
AD-63268	A-126636.1	CfsusGfgUfaUfuUfCfcuAfgGfgUfaCfaAfL96	647	A-122746.22	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	704
AD-63221	A-126596.1	csusgguAfuuucCfuaggguadCaaL96	648	A-122746.15	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	705
AD-63236	A-126597.2	csusgguAfuuucCfuagggdTacaaL96	649	A-126611.10	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	706
AD-63197	A-126592.1	csusgguauuucCfUfaggguacaaL96	650	A-122746.11	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	707
AD-63224	A-126595.2	csusgguaUfuUfCfdCuaggGfuacaaL96	651	A-126611.8	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	708
AD-63200	A-126590.2	csusgguAfuuUfcCfUfagGfGfuacaaL96	652	A-126611.4	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	709
AD-63262	A-122745.20	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	653	A-126635.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaaaUfaCfcAfgsasg	710
AD-63204	A-126601.1	csusgguauuucdCuaggguacaaL96	654	A-122746.20	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	711
AD-63230	A-126596.2	csusgguAfuuucCfuaggguadCaaL96	655	A-126611.9	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	712
AD-63198	A-126600.1	csusgguauuucdCdTaggguacaaL96	656	A-122746.19	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	713
AD-63206	A-126591.2	csusgguAfuuucCfuaggguacaaL96	657	A-126611.5	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	714

Tabla 11. Cribado de dosis única de TMPRSS6

	10 nM		0.1 nM	
ID del dúplex	Promedio	DE	Promedio	DE
AD-60998	26.1	3.1	42.9	13.3
AD-60970	24.3	9.3	39.0	24.2
AD-61002	27.5	8.5	32.1	9.8
AD-60994	19.9	5.8	28.2	9.3
AD-60992	57.9	15.4	67.5	13.6
AD-61006	25.8	2.5	33.4	8.7
AD-59743	21.1	3.2	31.7	8.1
AD-60966	64.6	15.6	76.0	18.2
AD-60952	44.1	10.7	76.9	16.5
AD-61000	37.2	5.8	43.3	12.7
AD-60949	94.9	22.3	91.3	13.2
AD-60969	100.7	18.5	124.5	43.0
AD-60967	93.7	6.4	112.1	31.5
AD-60984	44.7	21.4	58.2	9.6
AD-60943	65.6	11.0	61.7	9.8
AD-61001	69.2	8.3	100.8	8.4
AD-60986	38.9	13.9	58.9	4.8
AD-60988	61.7	12.0	68.6	15.2
AD-60993	92.1	13.1	86.5	10.0
AD-60987	113.9	15.3	97.9	21.0
AD-60997	54.8	7.2	75.8	16.4
AD-60973	61.5	15.7	80.8	9.3
AD-61005	116.8	23.4	128.1	10.8
AD-60985	71.2	15.1	78.7	14.6
AD-61003	101.0	15.2	97.5	15.8
AD-60989	75.8	9.8	97.2	20.8
AD-60955	108.6	23.4	102.0	16.6
AD-60991	96.6	19.4	95.6	12.4

AD-61004	111.1	6.4	110.9	18.3
AD-60961	96.9	36.0	84.1	28.2
AD-60999	106.7	12.7	92.3	24.6
AD-60990	92.9	38.4	97.6	16.8
AD-60996	71.2	7.5	101.5	8.9

Ejemplo 13. Optimización de AD-60940

Se produjeron dúplex adicionales que se dirigen a TMPRSS6 y se cribaron *in vitro* para eficacia usando los siguientes materiales y métodos.

Diseño, síntesis y cribado in vitro de ARNip adicionales

Diseño de ARNip

Se diseñaron dúplex de TMPRSS6, 19 nucleótidos de longitud para tanto la hebra codificante como no codificante, usando la secuencia de ARNm de TMPRSS6 humana expuesta en Nº de acceso de GenBank NM_153609.3. Se identificaron inicialmente tres mil ciento ochenta dúplex que no contuvieron repeticiones más largas de 7 nucleótidos, abarcando sustancialmente el transcrito de 3209 nucleótidos entero. Los 3180 dúplex se puntuaron entonces para la eficacia predicha según un modelo lineal que evalúa el par de nucleótidos en cada posición de dúplex, y la dosis y línea celular usada para cribar. Los dúplex también se hicieron coincidir con todos los transcritos en la colección RefSeq humana usando un algoritmo a la fuerza bruta personalizado, y se puntuó para los números más bajos de desapareamientos (por hebra) con respecto a transcritos distintos de TMPRSS6. Entonces se seleccionaron los dúplex que iban a sintetizarse y cribarse de los 3180, según el siguiente esquema: empezando en el extremo 5’ del transcrito, se seleccionó un dúplex dentro de una “ventana” de cada 10 ± 2 nucleótidos que tenía la

mayor eficacia predicha, tenía al menos un desapareamiento en ambas hebras para todos los transcritos distintos de TMPRSS6, y todavía no había sido sintetizada y cribada como parte de otros conjuntos de dúplex.

Si no se identifica dúplex dentro de una ventana dada que satisfaga todos los criterios, esa ventana se saltó. Se seleccionaron trescientos tres dúplex según los criterios anteriores. También se seleccionaron 31 dúplex adicionales.

Una lista detallada de las 334 secuencias de hebra codificante y no codificante de TMPRSS6 se muestra en la Tabla 12.

Cultivo celular y transfecciones

Se obtuvieron células Hep3B2.1-7 de la Colección Americana de Cultivos Tipo (Rockville, Md., cat. n.º HB-8064) y se cultivaron en EMEM (ATCC n.º 30-2003), complementado para contener 10 % de suero de ternero fetal (FCS) (Biochrom AG, Berlín, Alemania, cat. n.º S0115) y penicilina 100 U/ml, estreptomicina 100 mg/ml (Biochrom AG, Berlín, Alemania, cat. n.º A2213), a 37 ºC en una atmósfera con 5 % de CO_2 en una estufa de incubación humidificada (Heraeus HERAcell, Kendro Laboratory Products, Langenselbold, Alemania).

La transfección de ARNbc se realizó directamente después de sembrar 15.000 células / pocillo sobre una placa de 96 pocillos, y se llevó a cabo con Lipofectamine 2000 (Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania, cat. n.º 11668-019) como se describe por el fabricante. Las transfecciones se realizaron por cuadruplicado y se transfectaron ARNbc a una concentración de 10 nM.

Ensayos de ADN ramificado - QuantiGene 2.0 (Panomics cat n.º: QS0011)

Para la medición de ARNm de TMPRSS6, se recogieron

células 24 horas después de la transfección y se lisaron a 53 ºC siguiendo los procedimientos recomendados por el fabricante del kit QuantiGene II Kit para TMPRSS6 y el kit QuantiGene I Explore para ADNr (Panomics, Fremont, Calif., EE.UU., cat. n.º 15735 o QG0004, respectivamente). Posteriormente, se incubaron 50 µl de los lisados con conjuntos de sondas específicos para TMPRSS6 humana y 10 µl de los lisados de GAPDH humana y se procesaron según el protocolo del fabricante para QuantiGene. Se midió la quimioluminiscencia en un Victor2-Light (Perkin Elmer, Wiesbaden, Alemania) como URL (unidades relativas de luz) y los valores obtenidos con el conjunto de sondas de TMPRSS6 humana se normalizaron a los valores de GAPDH humana respectivos para cada pocillo y luego se relacionaron con la media de tres ARNbc de control sin relacionar.

La eficacia *in vitro* de los compuestos se muestra en la Tabla 13.

Tabla 12. ARNip de TMPRSS6 modificado adicional

ID del dúplex	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID sentido	Posición en NM_153609.3	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	ID antisentido
AD-63290.1	UGAGCCAGACCCAGUCCAGdTdT	715	A-126858.1	3-21	CUGGACUGGGUCUGGCUCAdTdT	1049	A-126859.1
AD-63296.1	GACCCAGUCCAGCUCUGGUdTdT	716	A-126860.1	10-28	ACCAGAGCUGGACUGGGUCdTdT	1050	A-126861.1
AD-63302.1	CUCUGGUGCCUGCCCUCUGdTdT	717	A-126862.1	22-40	CAGAGGGCAGGCACCAGAGdTdT	1051	A-126863.1
AD-63308.1	GCCCUCUGGUGCGAGCUGAdTdT	718	A-126864.1	33-51	UCAGCUCGCACCAGAGGGCdTdT	1052	A-126865.1
AD-63314.1	GGUGCGAGCUGACCUGAGAdTdT	719	A-126866.1	40-58	UCUCAGGUCAGCUCGCACCdTdT	1053	A-126867.1
AD-63320.1	UGACCUGAGAUGCACUUCCdTdT	720	A-126868.1	49-67	GGAAGUGCAUCUCAGGUCAdTdT	1054	A-126869.1
AD-63326.1	UGCACUUCCCUCCUCUGUGdTdT	721	A-126870.1	59-77	CACAGAGGAGGGAAGUGCAdTdT	1055	A-126871.1
AD-63332.1	CUGUGAGCUGUCUCGGCACdTdT	722	A-126872.1	73-91	GUGCCGAGACAGCUCACAGdTdT	1056	A-126873.1
AD-63291.1	GUCUCGGCACCCACUUGCAdTdT	723	A-126874.1	82-100	UGCAAGUGGGUGCCGAGACdTdT	1057	A-126875.1
AD-63297.1	CCACUUGCAGUCACUGCCGdTdT	724	A-126876.1	92-110	CGGCAGUGACUGCAAGUGGdTdT	1058	A-126877.1
AD-63303.1	GUCACUGCCGCCUGAUGUUdTdT	725	A-126878.1	101-119	AACAUCAGGCGGCAGUGACdTdT	1059	A-126879.1
AD-63309.1	GCCUGAUGUUGUUACUCUUdTdT	726	A-126880.1	110-128	AAGAGUAACAACAUCAGGCdTdT	1060	A-126881.1
AD-63315.1	UUACUCUUCCACUCCAAAAdTdT	727	A-126882.1	121-139	UUUUGGAGUGGAAGAGUAAdTdT	1061	A-126883.1
AD-63321.1	ACUCCAAAAGGAUGCCCGUdTdT	728	A-126884.1	131-149	ACGGGCAUCCUUUUGGAGUdTdT	1062	A-126885.1
AD-63327.1	UGCCCGUGGCCGAGGCCCCdTdT	729	A-126886.1	143-161	GGGGCCUCGGCCACGGGCAdTdT	1063	A-126887.1
AD-63333.1	UGGCCGAGGCCCCCCAGGUdTdT	730	A-126888.1	149-167	ACCUGGGGGGCCUCGGCCAdTdT	1064	A-126889.1
AD-63292.1	CCAGGUGGCUGGCGGGCAGdTdT	731	A-126890.1	162-180	CUGCCCGCCAGCCACCUGGdTdT	1065	A-126891.1
AD-63298.1	GCGGGCAGGGGGACGGAGGdTdT	732	A-126892.1	173-191	CCUCCGUCCCCCUGCCCGCdTdT	1066	A-126893.1
AD-63304.1	GGACGGAGGUGAUGGCGAGdTdT	733	A-126894.1	183-201	CUCGCCAUCACCUCCGUCCdTdT	1067	A-126895.1
AD-63310.1	GUGAUGGCGAGGAAGCGGAdTdT	734	A-126896.1	191-209	UCCGCUUCCUCGCCAUCACdTdT	1068	A-126897.1
AD-63316.1	GAAGCGGAGCCGGAGGGGAdTdT	735	A-126898.1	202-220	UCCCCUCCGGCUCCGCUUCdTdT	1069	A-126899.1

ID del dúplex	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID sentido	Posición en NM_153609.3	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	ID antisentido
AD-63322.1	GCCGGAGGGGAUGUUCAAGdTdT	736	A-126900.1	210-228	CUUGAACAUCCCCUCCGGCdTdT	1070	A-126901.1
AD-63328.1	UGUUCAAGGCCUGUGAGGAdTdT	737	A-126902.1	221-239	UCCUCACAGGCCUUGAACAdTdT	1071	A-126903.1
AD-63334.1	CUGUGAGGACUCCAAGAGAdTdT	738	A-126904.1	231-249	UCUCUUGGAGUCCUCACAGdTdT	1072	A-126905.1
AD-63293.1	ACUCCAAGAGAAAAGCCCGdTdT	739	A-126906.1	239-257	CGGGCUUUUCUCUUGGAGUdTdT	1073	A-126907.1
AD-63299.1	GCCCGGGGCUACCUCCGCCdTdT	740	A-126908.1	253-271	GGCGGAGGUAGCCCCGGGCdTdT	1074	A-126909.1
AD-63305.1	ACCUCCGCCUGGUGCCCCUdTdT	741	A-126910.1	263-281	AGGGGCACCAGGCGGAGGUdTdT	1075	A-126911.1
AD-63311.1	GCCUGGUGCCCCUGUUUGUdTdT	742	A-126912.1	269-287	ACAAACAGGGGCACCAGGCdTdT	1076	A-126913.1
AD-63317.1	UGUUUGUGCUGCUGGCCCUdTdT	743	A-126914.1	281-299	AGGGCCAGCAGCACAAACAdTdT	1077	A-126915.1
AD-63323.1	UGCUGGCCCUGCUCGUGCUdTdT	744	A-126916.1	290-308	AGCACGAGCAGGGCCAGCAdTdT	1078	A-126917.1
AD-63329.1	GCUCGUGCUGGCUUCGGCGdTdT	745	A-126918.1	300-318	CGCCGAAGCCAGCACGAGCdTdT	1079	A-126919.1
AD-63335.1	UCGGCGGGGGUGCUACUCUdTdT	746	A-126920.1	313-331	AGAGUAGCACCCCCGCCGAdTdT	1080	A-126921.1
AD-63294.1	CGGCGGGGGUGCUACUCUGdTdT	747	A-126922.1	314-332	CAGAGUAGCACCCCCGCCGdTdT	1081	A-126923.1
AD-63300.1	GGCGGGGGUGCUACUCUGGdTdT	748	A-126924.1	315-333	CCAGAGUAGCACCCCCGCCdTdT	1082	A-126925.1
AD-63306.1	GCGGGGGUGCUACUCUGGUdTdT	749	A-126926.1	316-334	ACCAGAGUAGCACCCCCGCdTdT	1083	A-126927.1
AD-63312.1	CGGGGGUGCUACUCUGGUAdTdT	750	A-126928.1	317-335	UACCAGAGUAGCACCCCCGdTdT	1084	A-126929.1
AD-63318.1	GGGGGUGCUACUCUGGUAUdTdT	751	A-126930.1	318-336	AUACCAGAGUAGCACCCCCdTdT	1085	A-126931.1
AD-63324.1	GGGUGCUACUCUGGUAUUUdTdT	752	A-126932.1	320-338	AAAUACCAGAGUAGCACCCdTdT	1086	A-126933.1
AD-63330.1	GGUGCUACUCUGGUAUUUCdTdT	753	A-126934.1	321-339	GAAAUACCAGAGUAGCACCdTdT	1087	A-126935.1
AD-63336.1	GUGCUACUCUGGUAUUUCCdTdT	754	A-126936.1	322-340	GGAAAUACCAGAGUAGCACdTdT	1088	A-126937.1
AD-63295.1	GCUACUCUGGUAUUUCCUAdTdT	755	A-126938.1	324-342	UAGGAAAUACCAGAGUAGCdTdT	1089	A-126939.1
AD-63301.1	CUACUCUGGUAUUUCCUAGdTdT	756	A-126940.1	325-343	CUAGGAAAUACCAGAGUAGdTdT	1090	A-126941.1
AD-63307.1	UACUCUGGUAUUUCCUAGGdTdT	757	A-126942.1	326-344	CCUAGGAAAUACCAGAGUAdTdT	1091	A-126943.1

ID del dúplex	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID sentido	Posición en NM_153609.3	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	ID antisentido
AD-63313.1	ACUCUGGUAUUUCCUAGGGdTdT	758	A-126944.1	327-345	CCCUAGGAAAUACCAGAGUdTdT	1092	A-126945.1
AD-63319.1	CUCUGGUAUUUCCUAGGGUdTdT	759	A-126946.1	328-346	ACCCUAGGAAAUACCAGAGdTdT	1093	A-126947.1
AD-63325.1	CUGGUAUUUCCUAGGGUACdTdT	760	A-126948.1	330-348	GUACCCUAGGAAAUACCAGdTdT	1094	A-126949.1
AD-63331.1	GUAUUUCCUAGGGUACAAGdTdT	761	A-126950.1	333-351	CUUGUACCCUAGGAAAUACdTdT	1095	A-126951.1
AD-63337.1	UAUUUCCUAGGGUACAAGGdTdT	762	A-126952.1	334-352	CCUUGUACCCUAGGAAAUAdTdT	1096	A-126953.1
AD-63343.1	AUUUCCUAGGGUACAAGGCdTdT	763	A-126954.1	335-353	GCCUUGUACCCUAGGAAAUdTdT	1097	A-126955.1
AD-63349.1	UUUCCUAGGGUACAAGGCGdTdT	764	A-126956.1	336-354	CGCCUUGUACCCUAGGAAAdTdT	1098	A-126957.1
AD-63355.1	UUCCUAGGGUACAAGGCGGdTdT	765	A-126958.1	337-355	CCGCCUUGUACCCUAGGAAdTdT	1099	A-126959.1
AD-63361.1	CCUAGGGUACAAGGCGGAGdTdT	766	A-126960.1	339-357	CUCCGCCUUGUACCCUAGGdTdT	1100	A-126961.1
AD-63367.1	CUAGGGUACAAGGCGGAGGdTdT	767	A-126962.1	340-358	CCUCCGCCUUGUACCCUAGdTdT	1101	A-126963.1
AD-63373.1	UAGGGUACAAGGCGGAGGUdTdT	768	A-126964.1	341-359	ACCUCCGCCUUGUACCCUAdTdT	1102	A-126965.1
AD-63379.1	AGGGUACAAGGCGGAGGUGdTdT	769	A-126966.1	342-360	CACCUCCGCCUUGUACCCUdTdT	1103	A-126967.1
AD-63338.1	GGGUACAAGGCGGAGGUGAdTdT	770	A-126968.1	343-361	UCACCUCCGCCUUGUACCCdTdT	1104	A-126969.1
AD-63344.1	GGUACAAGGCGGAGGUGAUdTdT	771	A-126970.1	344-362	AUCACCUCCGCCUUGUACCdTdT	1105	A-126971.1
AD-63350.1	GUACAAGGCGGAGGUGAUGdTdT	772	A-126972.1	345-363	CAUCACCUCCGCCUUGUACdTdT	1106	A-126973.1
AD-63356.1	UACAAGGCGGAGGUGAUGGdTdT	773	A-126974.1	346-364	CCAUCACCUCCGCCUUGUAdTdT	1107	A-126975.1
AD-63362.1	ACAAGGCGGAGGUGAUGGUdTdT	774	A-126976.1	347-365	ACCAUCACCUCCGCCUUGUdTdT	1108	A-126977.1
AD-63368.1	CAAGGCGGAGGUGAUGGUCdTdT	775	A-126978.1	348-366	GACCAUCACCUCCGCCUUGdTdT	1109	A-126979.1
AD-63374.1	AAGGCGGAGGUGAUGGUCAdTdT	776	A-126980.1	349-367	UGACCAUCACCUCCGCCUUdTdT	1110	A-126981.1
AD-63380.1	AGGCGGAGGUGAUGGUCAGdTdT	777	A-126982.1	350-368	CUGACCAUCACCUCCGCCUdTdT	1111	A-126983.1
AD-63339.1	UGAUGGUCAGCCAGGUGUAdTdT	778	A-126984.1	359-377	UACACCUGGCUGACCAUCAdTdT	1112	A-126985.1
AD-63345.1	CCAGGUGUACUCAGGCAGUdTdT	779	A-126986.1	369-387	ACUGCCUGAGUACACCUGGdTdT	1113	A-126987.1

ID del dúplex	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID sentido	Posición en NM_153609.3	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	ID antisentido
AD-63351.1	GCAGUCUGCGUGUACUCAAdTdT	780	A-126988.1	383-401	UUGAGUACACGCAGACUGCdTdT	1114	A-126989.1
AD-63357.1	GCGUGUACUCAAUCGCCACdTdT	781	A-126990.1	390-408	GUGGCGAUUGAGUACACGCdTdT	1115	A-126991.1
AD-63363.1	UCGCCACUUCUCCCAGGAUdTdT	782	A-126992.1	402-420	AUCCUGGGAGAAGUGGCGAdTdT	1116	A-126993.1
AD-63369.1	CUCCCAGGAUCUUACCCGCdTdT	783	A-126994.1	411-429	GCGGGUAAGAUCCUGGGAGdTdT	1117	A-126995.1
AD-63375.1	UACCCGCCGGGAAUCUAGUdTdT	784	A-126996.1	423-441	ACUAGAUUCCCGGCGGGUAdTdT	1118	A-126997.1
AD-63381.1	CCGGGAAUCUAGUGCCUUCdTdT	785	A-126998.1	429-447	GAAGGCACUAGAUUCCCGGdTdT	1119	A-126999.1
AD-63340.1	AGUGCCUUCCGCAGUGAAAdTdT	786	A-127000.1	439-457	UUUCACUGCGGAAGGCACUdTdT	1120	A-127001.1
AD-63346.1	GUGAAACCGCCAAAGCCCAdTdT	787	A-127002.1	452-470	UGGGCUUUGGCGGUUUCACdTdT	1121	A-127003.1
AD-63352.1	CGCCAAAGCCCAGAAGAUGdTdT	788	A-127004.1	459-477	CAUCUUCUGGGCUUUGGCGdTdT	1122	A-127005.1
AD-63358.1	CAGAAGAUGCUCAAGGAGCdTdT	789	A-127006.1	469-487	GCUCCUUGAGCAUCUUCUGdTdT	1123	A-127007.1
AD-63364.1	UCAAGGAGCUCAUCACCAGdTdT	790	A-127008.1	479-497	CUGGUGAUGAGCUCCUUGAdTdT	1124	A-127009.1
AD-63370.1	ACCAGCACCCGCCUGGGAAdTdT	791	A-127010.1	493-511	UUCCCAGGCGGGUGCUGGUdTdT	1125	A-127011.1
AD-63376.1	GCCUGGGAACUUACUACAAdTdT	792	A-127012.1	503-521	UUGUAGUAAGUUCCCAGGCdTdT	1126	A-127013.1
AD-63382.1	GAACUUACUACAACUCCAGdTdT	793	A-127014.1	509-527	CUGGAGUUGUAGUAAGUUCdTdT	1127	A-127015.1
AD-63341.1	AACUCCAGCUCCGUCUAUUdTdT	794	A-127016.1	520-538	AAUAGACGGAGCUGGAGUUdTdT	1128	A-127017.1
AD-63347.1	CCGUCUAUUCCUUUGGGGAdTdT	795	A-127018.1	530-548	UCCCCAAAGGAAUAGACGGdTdT	1129	A-127019.1
AD-63353.1	UUGGGGAGGGACCCCUCACdTdT	796	A-127020.1	542-560	GUGAGGGGUCCCUCCCCAAdTdT	1130	A-127021.1
AD-63359.1	CCCCUCACCUGCUUCUUCUdTdT	797	A-127022.1	553-571	AGAAGAAGCAGGUGAGGGGdTdT	1131	A-127023.1
AD-63365.1	CUGCUUCUUCUGGUUCAUUdTdT	798	A-127024.1	561-579	AAUGAACCAGAAGAAGCAGdTdT	1132	A-127025.1
AD-63371.1	CUGGUUCAUUCUCCAAAUCdTdT	799	A-127026.1	570-588	GAUUUGGAGAAUGAACCAGdTdT	1133	A-127027.1
AD-63377.1	UCUCCAAAUCCCCGAGCACdTdT	800	A-127028.1	579-597	GUGCUCGGGGAUUUGGAGAdTdT	1134	A-127029.1
AD-63383.1	CCGAGCACCGCCGGCUGAUdTdT	801	A-127030.1	590-608	AUCAGCCGGCGGUGCUCGGdTdT	1135	A-127031.1

ID del dúplex	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID sentido	Posición en NM_153609.3	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	ID antisentido
AD-63342.1	GGCUGAUGCUGAGCCCCGAdTdT	802	A-127032.1	602-620	UCGGGGCUCAGCAUCAGCCdTdT	1136	A-127033.1
AD-63348.1	UGAGCCCCGAGGUGGUGCAdTdT	803	A-127034.1	611-629	UGCACCACCUCGGGGCUCAdTdT	1137	A-127035.1
AD-63354.1	UGGUGCAGGCACUGCUGGUdTdT	804	A-127036.1	623-641	ACCAGCAGUGCCUGCACCAdTdT	1138	A-127037.1
AD-63360.1	AGGCACUGCUGGUGGAGGAdTdT	805	A-127038.1	629-647	UCCUCCACCAGCAGUGCCUdTdT	1139	A-127039.1
AD-63366.1	GUGGAGGAGCUGCUGUCCAdTdT	806	A-127040.1	640-658	UGGACAGCAGCUCCUCCACdTdT	1140	A-127041.1
AD-63372.1	UGUCCACAGUCAACAGCUCdTdT	807	A-127042.1	653-671	GAGCUGUUGACUGUGGACAdTdT	1141	A-127043.1
AD-63378.1	UCAACAGCUCGGCUGCCGUdTdT	808	A-127044.1	662-680	ACGGCAGCCGAGCUGUUGAdTdT	1142	A-127045.1
AD-63384.1	UCGGCUGCCGUCCCCUACAdTdT	809	A-127046.1	670-688	UGUAGGGGACGGCAGCCGAdTdT	1143	A-127047.1
AD-63390.1	AGUGGACCCCGAGGGCCUAdTdT	810	A-127048.1	702-720	UAGGCCCUCGGGGUCCACUdTdT	1144	A-127049.1
AD-63396.1	AGGGCCUAGUGAUCCUGGAdTdT	811	A-127050.1	713-731	UCCAGGAUCACUAGGCCCUdTdT	1145	A-127051.1
AD-63402.1	UAGUGAUCCUGGAAGCCAGdTdT	812	A-127052.1	719-737	CUGGCUUCCAGGAUCACUAdTdT	1146	A-127053.1
AD-63408.1	AAGCCAGUGUGAAAGACAUdTdT	813	A-127054.1	731-749	AUGUCUUUCACACUGGCUUdTdT	1147	A-127055.1
AD-63414.1	UGAAAGACAUAGCUGCAUUdTdT	814	A-127056.1	740-758	AAUGCAGCUAUGUCUUUCAdTdT	1148	A-127057.1
AD-63420.1	UGCAUUGAAUUCCACGCUGdTdT	815	A-127058.1	753-771	CAGCGUGGAAUUCAAUGCAdTdT	1149	A-127059.1
AD-63426.1	CUACAGCUACGUGGGCCAGdTdT	816	A-127060.1	783-801	CUGGCCCACGUAGCUGUAGdTdT	1150	A-127061.1
AD-63385.1	CUACGUGGGCCAGGGCCAGdTdT	817	A-127062.1	789-807	CUGGCCCUGGCCCACGUAGdTdT	1151	A-127063.1
AD-63391.1	AGGGCCAGGUCCUCCGGCUdTdT	818	A-127064.1	800-818	AGCCGGAGGACCUGGCCCUdTdT	1152	A-127065.1
AD-63397.1	CCGGCUGAAGGGGCCUGACdTdT	819	A-127066.1	813-831	GUCAGGCCCCUUCAGCCGGdTdT	1153	A-127067.1
AD-63403.1	GGGCCUGACCACCUGGCCUdTdT	820	A-127068.1	823-841	AGGCCAGGUGGUCAGGCCCdTdT	1154	A-127069.1
AD-63409.1	CCACCUGGCCUCCAGCUGCdTdT	821	A-127070.1	831-849	GCAGCUGGAGGCCAGGUGGdTdT	1155	A-127071.1
AD-63415.1	CCAGCUGCCUGUGGCACCUdTdT	822	A-127072.1	842-860	AGGUGCCACAGGCAGCUGGdTdT	1156	A-127073.1
AD-63421.1	CUGUGGCACCUGCAGGGCCdTdT	823	A-127074.1	850-868	GGCCCUGCAGGUGCCACAGdTdT	1157	A-127075.1

ID del dúplex	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID sentido	Posición en NM_153609.3	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	ID antisentido
AD-63427.1	CUGCAGGGCCCCAAGGACCdTdT	824	A-127076.1	859-877	GGUCCUUGGGGCCCUGCAGdTdT	1158	A-127077.1
AD-63386.1	CCAAGGACCUCAUGCUCAAdTdT	825	A-127078.1	869-887	UUGAGCAUGAGGUCCUUGGdTdT	1159	A-127079.1
AD-63392.1	UGCUCAAACUCCGGCUGGAdTdT	826	A-127080.1	881-899	UCCAGCCGGAGUUUGAGCAdTdT	1160	A-127081.1
AD-63398.1	CCGGCUGGAGUGGACGCUGdTdT	827	A-127082.1	891-909	CAGCGUCCACUCCAGCCGGdTdT	1161	A-127083.1
AD-63404.1	GACGCUGGCAGAGUGCCGGdTdT	828	A-127084.1	903-921	CCGGCACUCUGCCAGCGUCdTdT	1162	A-127085.1
AD-63410.1	GGCAGAGUGCCGGGACCGAdTdT	829	A-127086.1	909-927	UCGGUCCCGGCACUCUGCCdTdT	1163	A-127087.1
AD-63416.1	ACCGACUGGCCAUGUAUGAdTdT	830	A-127088.1	923-941	UCAUACAUGGCCAGUCGGUdTdT	1164	A-127089.1
AD-63422.1	CCAUGUAUGACGUGGCCGGdTdT	831	A-127090.1	932-950	CCGGCCACGUCAUACAUGGdTdT	1165	A-127091.1
AD-63428.1	GUGGCCGGGCCCCUGGAGAdTdT	832	A-127092.1	943-961	UCUCCAGGGGCCCGGCCACdTdT	1166	A-127093.1
AD-63387.1	CCCUGGAGAAGAGGCUCAUdTdT	833	A-127094.1	953-971	AUGAGCCUCUUCUCCAGGGdTdT	1167	A-127095.1
AD-63393.1	AGAAGAGGCUCAUCACCUCdTdT	834	A-127096.1	959-977	GAGGUGAUGAGCCUCUUCUdTdT	1168	A-127097.1
AD-63399.1	ACCUCGGUGUACGGCUGCAdTdT	835	A-127098.1	973-991	UGCAGCCGUACACCGAGGUdTdT	1169	A-127099.1
AD-63405.1	ACGGCUGCAGCCGCCAGGAdTdT	836	A-127100.1	983-1001	UCCUGGCGGCUGCAGCCGUdTdT	1170	A-127101.1
AD-63411.1	GCCGCCAGGAGCCCGUGGUdTdT	837	A-127102.1	992-1010	ACCACGGGCUCCUGGCGGCdTdT	1171	A-127103.1
AD-63417.1	AGCCCGUGGUGGAGGUUCUdTdT	838	A-127104.1	1001-1019	AGAACCUCCACCACGGGCUdTdT	1172	A-127105.1
AD-63423.1	GUGGAGGUUCUGGCGUCGGdTdT	839	A-127106.1	1009-1027	CCGACGCCAGAACCUCCACdTdT	1173	A-127107.1
AD-63429.1	UGGCGUCGGGGGCCAUCAUdTdT	840	A-127108.1	1019-1037	AUGAUGGCCCCCGACGCCAdTdT	1174	A-127109.1
AD-63388.1	CCAUCAUGGCGGUCGUCUGdTdT	841	A-127110.1	1031-1049	CAGACGACCGCCAUGAUGGdTdT	1175	A-127111.1
AD-63394.1	GCGGUCGUCUGGAAGAAGGdTdT	842	A-127112.1	1039-1057	CCUUCUUCCAGACGACCGCdTdT	1176	A-127113.1
AD-63400.1	GGAAGAAGGGCCUGCACAGdTdT	843	A-127114.1	1049-1067	CUGUGCAGGCCCUUCUUCCdTdT	1177	A-127115.1
AD-63406.1	CCUGCACAGCUACUACGACdTdT	844	A-127116.1	1059-1077	GUCGUAGUAGCUGUGCAGGdTdT	1178	A-127117.1
AD-63412.1	ACUACGACCCCUUCGUGCUdTdT	845	A-127118.1	1070-1088	AGCACGAAGGGGUCGUAGUdTdT	1179	A-127119.1

ID del dúplex	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID sentido	Posición en NM_153609.3	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	ID antisentido
AD-63418.1	CCUUCGUGCUCUCCGUGCAdTdT	846	A-127120.1	1079-1097	UGCACGGAGAGCACGAAGGdTdT	1180	A-127121.1
AD-63424.1	CCGUGCAGCCGGUGGUCUUdTdT	847	A-127122.1	1091-1109	AAGACCACCGGCUGCACGGdTdT	1181	A-127123.1
AD-63430.1	CGGUGGUCUUCCAGGCCUGdTdT	848	A-127124.1	1100-1118	CAGGCCUGGAAGACCACCGdTdT	1182	A-127125.1
AD-63389.1	AGGCCUGUGAAGUGAACCUdTdT	849	A-127126.1	1112-1130	AGGUUCACUUCACAGGCCUdTdT	1183	A-127127.1
AD-63395.1	AAGUGAACCUGACGCUGGAdTdT	850	A-127128.1	1121-1139	UCCAGCGUCAGGUUCACUUdTdT	1184	A-127129.1
AD-63401.1	GACGCUGGACAACAGGCUCdTdT	851	A-127130.1	1131-1149	GAGCCUGUUGUCCAGCGUCdTdT	1185	A-127131.1
AD-63407.1	ACAACAGGCUCGACUCCCAdTdT	852	A-127132.1	1139-1157	UGGGAGUCGAGCCUGUUGUdTdT	1186	A-127133.1
AD-63413.1	ACUCCCAGGGCGUCCUCAGdTdT	853	A-127134.1	1151-1169	CUGAGGACGCCCUGGGAGUdTdT	1187	A-127135.1
AD-63419.1	CCCCGUACUUCCCCAGCUAdTdT	854	A-127136.1	1172-1190	UAGCUGGGGAAGUACGGGGdTdT	1188	A-127137.1
AD-63425.1	UUCCCCAGCUACUACUCGCdTdT	855	A-127138.1	1180-1198	GCGAGUAGUAGCUGGGGAAdTdT	1189	A-127139.1
AD-63431.1	ACUACUCGCCCCAAACCCAdTdT	856	A-127140.1	1190-1208	UGGGUUUGGGGCGAGUAGUdTdT	1190	A-127141.1
AD-63437.1	CCCAAACCCACUGCUCCUGdTdT	857	A-127142.1	1199-1217	CAGGAGCAGUGGGUUUGGGdTdT	1191	A-127143.1
AD-63443.1	GCUCCUGGCACCUCACGGUdTdT	858	A-127144.1	1211-1229	ACCGUGAGGUGCCAGGAGCdTdT	1192	A-127145.1
AD-63449.1	ACCUCACGGUGCCCUCUCUdTdT	859	A-127146.1	1220-1238	AGAGAGGGCACCGUGAGGUdTdT	1193	A-127147.1
AD-63455.1	CUCUCUGGACUACGGCUUGdTdT	860	A-127148.1	1233-1251	CAAGCCGUAGUCCAGAGAGdTdT	1194	A-127149.1
AD-63461.1	GACUACGGCUUGGCCCUCUdTdT	861	A-127150.1	1240-1258	AGAGGGCCAAGCCGUAGUCdTdT	1195	A-127151.1
AD-63467.1	CCCUCUGGUUUGAUGCCUAdTdT	862	A-127152.1	1253-1271	UAGGCAUCAAACCAGAGGGdTdT	1196	A-127153.1
AD-63473.1	GUUUGAUGCCUAUGCACUGdTdT	863	A-127154.1	1260-1278	CAGUGCAUAGGCAUCAAACdTdT	1197	A-127155.1
AD-63432.1	GCACUGAGGAGGCAGAAGUdTdT	864	A-127156.1	1273-1291	ACUUCUGCCUCCUCAGUGCdTdT	1198	A-127157.1
AD-63438.1	GGAGGCAGAAGUAUGAUUUdTdT	865	A-127158.1	1280-1298	AAAUCAUACUUCUGCCUCCdTdT	1199	A-127159.1
AD-63444.1	AUGAUUUGCCGUGCACCCAdTdT	866	A-127160.1	1292-1310	UGGGUGCACGGCAAAUCAUdTdT	1200	A-127161.1
AD-63450.1	UGCACCCAGGGCCAGUGGAdTdT	867	A-127162.1	1303-1321	UCCACUGGCCCUGGGUGCAdTdT	1201	A-127163.1

ID del dúplex	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID sentido	Posición en NM_153609.3	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	ID antisentido
AD-63456.1	GCCAGUGGACGAUCCAGAAdTdT	868	A-127164.1	1313-1331	UUCUGGAUCGUCCACUGGCdTdT	1202	A-127165.1
AD-63462.1	GGACGAUCCAGAACAGGAGdTdT	869	A-127166.1	1319-1337	CUCCUGUUCUGGAUCGUCCdTdT	1203	A-127167.1
AD-63468.1	ACAGGAGGCUGUGUGGCUUdTdT	870	A-127168.1	1331-1349	AAGCCACACAGCCUCCUGUdTdT	1204	A-127169.1
AD-63474.1	CUGUGUGGCUUGCGCAUCCdTdT	871	A-127170.1	1339-1357	GGAUGCGCAAGCCACACAGdTdT	1205	A-127171.1
AD-63433.1	UGCGCAUCCUGCAGCCCUAdTdT	872	A-127172.1	1349-1367	UAGGGCUGCAGGAUGCGCAdTdT	1206	A-127173.1
AD-63439.1	AGCCCUACGCCGAGAGGAUdTdT	873	A-127174.1	1361-1379	AUCCUCUCGGCGUAGGGCUdTdT	1207	A-127175.1
AD-63445.1	CCGAGAGGAUCCCCGUGGUdTdT	874	A-127176.1	1370-1388	ACCACGGGGAUCCUCUCGGdTdT	1208	A-127177.1
AD-63451.1	CCGUGGUGGCCACGGCCGGdTdT	875	A-127178.1	1382-1400	CCGGCCGUGGCCACCACGGdTdT	1209	A-127179.1
AD-63457.1	CCACGGCCGGGAUCACCAUdTdT	876	A-127180.1	1391-1409	AUGGUGAUCCCGGCCGUGGdTdT	1210	A-127181.1
AD-63463.1	GGAUCACCAUCAACUUCACdTdT	877	A-127182.1	1400-1418	GUGAAGUUGAUGGUGAUCCdTdT	1211	A-127183.1
AD-63469.1	UCAACUUCACCUCCCAGAUdTdT	878	A-127184.1	1409-1427	AUCUGGGAGGUGAAGUUGAdTdT	1212	A-127185.1
AD-63475.1	CCCAGAUCUCCCUCACCGGdTdT	879	A-127186.1	1421-1439	CCGGUGAGGGAGAUCUGGGdTdT	1213	A-127187.1
AD-63434.1	CCCUCACCGGGCCCGGUGUdTdT	880	A-127188.1	1430-1448	ACACCGGGCCCGGUGAGGGdTdT	1214	A-127189.1
AD-63440.1	CCCGGUGUGCGGGUGCACUdTdT	881	A-127190.1	1441-1459	AGUGCACCCGCACACCGGGdTdT	1215	A-127191.1
AD-63446.1	GCUUGUACAACCAGUCGGAdTdT	882	A-127192.1	1463-1481	UCCGACUGGUUGUACAAGCdTdT	1216	A-127193.1
AD-63452.1	ACAACCAGUCGGACCCCUGdTdT	883	A-127194.1	1469-1487	CAGGGGUCCGACUGGUUGUdTdT	1217	A-127195.1
AD-63458.1	ACCCCUGCCCUGGAGAGUUdTdT	884	A-127196.1	1481-1499	AACUCUCCAGGGCAGGGGUdTdT	1218	A-127197.1
AD-63464.1	CCUGGAGAGUUCCUCUGUUdTdT	885	A-127198.1	1489-1507	AACAGAGGAACUCUCCAGGdTdT	1219	A-127199.1
AD-63470.1	UCUGUUCUGUGAAUGGACUdTdT	886	A-127200.1	1502-1520	AGUCCAUUCACAGAACAGAdTdT	1220	A-127201.1
AD-63476.1	GAAUGGACUCUGUGUCCCUdTdT	887	A-127202.1	1512-1530	AGGGACACAGAGUCCAUUCdTdT	1221	A-127203.1
AD-63435.1	CUGUGUCCCUGCCUGUGAUdTdT	888	A-127204.1	1521-1539	AUCACAGGCAGGGACACAGdTdT	1222	A-127205.1
AD-63441.1	CUGCCUGUGAUGGGGUCAAdTdT	889	A-127206.1	1529-1547	UUGACCCCAUCACAGGCAGdTdT	1223	A-127207.1

ID del dúplex	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID sentido	Posición en NM_153609.3	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	ID antisentido
AD-63447.1	GGUCAAGGACUGCCCCAACdTdT	890	A-127208.1	1542-1560	GUUGGGGCAGUCCUUGACCdTdT	1224	A-127209.1
AD-63453.1	UGCCCCAACGGCCUGGAUGdTdT	891	A-127210.1	1552-1570	CAUCCAGGCCGUUGGGGCAdTdT	1225	A-127211.1
AD-63459.1	CGGCCUGGAUGAGAGAAACdTdT	892	A-127212.1	1560-1578	GUUUCUCUCAUCCAGGCCGdTdT	1226	A-127213.1
AD-63465.1	GAGAGAAACUGCGUUUGCAdTdT	893	A-127214.1	1570-1588	UGCAAACGCAGUUUCUCUCdTdT	1227	A-127215.1
AD-63471.1	UUUGCAGAGCCACAUUCCAdTdT	894	A-127216.1	1583-1601	UGGAAUGUGGCUCUGCAAAdTdT	1228	A-127217.1
AD-63477.1	GCCACAUUCCAGUGCAAAGdTdT	895	A-127218.1	1591-1609	CUUUGCACUGGAAUGUGGCdTdT	1229	A-127219.1
AD-63436.1	GUGCAAAGAGGACAGCACAdTdT	896	A-127220.1	1602-1620	UGUGCUGUCCUCUUUGCACdTdT	1230	A-127221.1
AD-63442.1	GAGGACAGCACAUGCAUCUdTdT	897	A-127222.1	1609-1627	AGAUGCAUGUGCUGUCCUCdTdT	1231	A-127223.1
AD-63448.1	GCAUCUCACUGCCCAAGGUdTdT	898	A-127224.1	1622-1640	ACCUUGGGCAGUGAGAUGCdTdT	1232	A-127225.1
AD-63454.1	GCCCAAGGUCUGUGAUGGGdTdT	899	A-127226.1	1632-1650	CCCAUCACAGACCUUGGGCdTdT	1233	A-127227.1
AD-63460.1	UGUGAUGGGCAGCCUGAUUdTdT	900	A-127228.1	1642-1660	AAUCAGGCUGCCCAUCACAdTdT	1234	A-127229.1
AD-63466.1	GCAGCCUGAUUGUCUCAACdTdT	901	A-127230.1	1650-1668	GUUGAGACAAUCAGGCUGCdTdT	1235	A-127231.1
AD-63472.1	GUCUCAACGGCAGCGACGAdTdT	902	A-127232.1	1661-1679	UCGUCGCUGCCGUUGAGACdTdT	1236	A-127233.1
AD-63478.1	GCGACGAAGAGCAGUGCCAdTdT	903	A-127234.1	1673-1691	UGGCACUGCUCUUCGUCGCdTdT	1237	A-127235.1
AD-63484.1	AGCAGUGCCAGGAAGGGGUdTdT	904	A-127236.1	1682-1700	ACCCCUUCCUGGCACUGCUdTdT	1238	A-127237.1
AD-63490.1	GAAGGGGUGCCAUGUGGGAdTdT	905	A-127238.1	1693-1711	UCCCACAUGGCACCCCUUCdTdT	1239	A-127239.1
AD-63496.1	CCAUGUGGGACAUUCACCUdTdT	906	A-127240.1	1702-1720	AGGUGAAUGUCCCACAUGGdTdT	1240	A-127241.1
AD-63502.1	CAUUCACCUUCCAGUGUGAdTdT	907	A-127242.1	1712-1730	UCACACUGGAAGGUGAAUGdTdT	1241	A-127243.1
AD-63508.1	CAGUGUGAGGACCGGAGCUdTdT	908	A-127244.1	1723-1741	AGCUCCGGUCCUCACACUGdTdT	1242	A-127245.1
AD-63514.1	GACCGGAGCUGCGUGAAGAdTdT	909	A-127246.1	1732-1750	UCUUCACGCAGCUCCGGUCdTdT	1243	A-127247.1
AD-63520.1	CUGCGUGAAGAAGCCCAACdTdT	910	A-127248.1	1740-1758	GUUGGGCUUCUUCACGCAGdTdT	1244	A-127249.1
AD-63479.1	AGCCCAACCCGCAGUGUGAdTdT	911	A-127250.1	1751-1769	UCACACUGCGGGUUGGGCUdTdT	1245	A-127251.1

ID del dúplex	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID sentido	Posición en NM_153609.3	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	ID antisentido
AD-63485.1	CAGUGUGAUGGGCGGCCCGdTdT	912	A-127252.1	1762-1780	CGGGCCGCCCAUCACACUGdTdT	1246	A-127253.1
AD-63491.1	GCGGCCCGACUGCAGGGACdTdT	913	A-127254.1	1773-1791	GUCCCUGCAGUCGGGCCGCdTdT	1247	A-127255.1
AD-63497.1	CUGCAGGGACGGCUCGGAUdTdT	914	A-127256.1	1782-1800	AUCCGAGCCGUCCCUGCAGdTdT	1248	A-127257.1
AD-63503.1	ACGGCUCGGAUGAGGAGCAdTdT	915	A-127258.1	1790-1808	UGCUCCUCAUCCGAGCCGUdTdT	1249	A-127259.1
AD-63509.1	UGAGGAGCACUGUGACUGUdTdT	916	A-127260.1	1800-1818	ACAGUCACAGUGCUCCUCAdTdT	1250	A-127261.1
AD-63515.1	CUGUGACUGUGGCCUCCAGdTdT	917	A-127262.1	1809-1827	CUGGAGGCCACAGUCACAGdTdT	1251	A-127263.1
AD-63521.1	GCCUCCAGGGCCCCUCCAGdTdT	918	A-127264.1	1820-1838	CUGGAGGGGCCCUGGAGGCdTdT	1252	A-127265.1
AD-63480.1	CCCCUCCAGCCGCAUUGUUdTdT	919	A-127266.1	1830-1848	AACAAUGCGGCUGGAGGGGdTdT	1253	A-127267.1
AD-63486.1	CCGCAUUGUUGGUGGAGCUdTdT	920	A-127268.1	1839-1857	AGCUCCACCAACAAUGCGGdTdT	1254	A-127269.1
AD-63492.1	GUGGAGCUGUGUCCUCCGAdTdT	921	A-127270.1	1850-1868	UCGGAGGACACAGCUCCACdTdT	1255	A-127271.1
AD-63498.1	CUCCGAGGGUGAGUGGCCAdTdT	922	A-127272.1	1863-1881	UGGCCACUCACCCUCGGAGdTdT	1256	A-127273.1
AD-63504.1	GGGUGAGUGGCCAUGGCAGdTdT	923	A-127274.1	1869-1887	CUGCCAUGGCCACUCACCCdTdT	1257	A-127275.1
AD-63510.1	AUGGCAGGCCAGCCUCCAGdTdT	924	A-127276.1	1881-1899	CUGGAGGCUGGCCUGCCAUdTdT	1258	A-127277.1
AD-63516.1	CCUCCAGGUUCGGGGUCGAdTdT	925	A-127278.1	1893-1911	UCGACCCCGAACCUGGAGGdTdT	1259	A-127279.1
AD-63522.1	GGUUCGGGGUCGACACAUCdTdT	926	A-127280.1	1899-1917	GAUGUGUCGACCCCGAACCdTdT	1260	A-127281.1
AD-63481.1	ACAUCUGUGGGGGGGCCCUdTdT	927	A-127282.1	1913-1931	AGGGCCCCCCCACAGAUGUdTdT	1261	A-127283.1
AD-63487.1	GUGGGGGGGCCCUCAUCGCdTdT	928	A-127284.1	1919-1937	GCGAUGAGGGCCCCCCCACdTdT	1262	A-127285.1
AD-63493.1	AUCGCUGACCGCUGGGUGAdTdT	929	A-127286.1	1933-1951	UCACCCAGCGGUCAGCGAUdTdT	1263	A-127287.1
AD-63499.1	ACCGCUGGGUGAUAACAGCdTdT	930	A-127288.1	1940-1958	GCUGUUAUCACCCAGCGGUdTdT	1264	A-127289.1
AD-63505.1	UGAUAACAGCUGCCCACUGdTdT	931	A-127290.1	1949-1967	CAGUGGGCAGCUGUUAUCAdTdT	1265	A-127291.1
AD-63511.1	CCCACUGCUUCCAGGAGGAdTdT	932	A-127292.1	1961-1979	UCCUCCUGGAAGCAGUGGGdTdT	1266	A-127293.1
AD-63517.1	CCAGGAGGACAGCAUGGCCdTdT	933	A-127294.1	1971-1989	GGCCAUGCUGUCCUCCUGGdTdT	1267	A-127295.1

ID del dúplex	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID sentido	Posición en NM_153609.3	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	ID antisentido
AD-63523.1	ACAGCAUGGCCUCCACGGUdTdT	934	A-127296.1	1979-1997	ACCGUGGAGGCCAUGCUGUdTdT	1268	A-127297.1
AD-63482.1	CCACGGUGCUGUGGACCGUdTdT	935	A-127298.1	1991-2009	ACGGUCCACAGCACCGUGGdTdT	1269	A-127299.1
AD-63488.1	GGACCGUGUUCCUGGGCAAdTdT	936	A-127300.1	2003-2021	UUGCCCAGGAACACGGUCCdTdT	1270	A-127301.1
AD-63494.1	UCCUGGGCAAGGUGUGGCAdTdT	937	A-127302.1	2012-2030	UGCCACACCUUGCCCAGGAdTdT	1271	A-127303.1
AD-63500.1	GUGUGGCAGAACUCGCGCUdTdT	938	A-127304.1	2023-2041	AGCGCGAGUUCUGCCACACdTdT	1272	A-127305.1
AD-63506.1	GAACUCGCGCUGGCCUGGAdTdT	939	A-127306.1	2031-2049	UCCAGGCCAGCGCGAGUUCdTdT	1273	A-127307.1
AD-63512.1	GGCCUGGAGAGGUGUCCUUdTdT	940	A-127308.1	2042-2060	AAGGACACCUCUCCAGGCCdTdT	1274	A-127309.1
AD-63518.1	AGGUGUCCUUCAAGGUGAGdTdT	941	A-127310.1	2051-2069	CUCACCUUGAAGGACACCUdTdT	1275	A-127311.1
AD-63524.1	CAAGGUGAGCCGCCUGCUCdTdT	942	A-127312.1	2061-2079	GAGCAGGCGGCUCACCUUGdTdT	1276	A-127313.1
AD-63483.1	GCCUGCUCCUGCACCCGUAdTdT	943	A-127314.1	2072-2090	UACGGGUGCAGGAGCAGGCdTdT	1277	A-127315.1
AD-63489.1	GCACCCGUACCACGAAGAGdTdT	944	A-127316.1	2082-2100	CUCUUCGUGGUACGGGUGCdTdT	1278	A-127317.1
AD-63495.1	CCACGAAGAGGACAGCCAUdTdT	945	A-127318.1	2091-2109	AUGGCUGUCCUCUUCGUGGdTdT	1279	A-127319.1
AD-63501.1	AGGACAGCCAUGACUACGAdTdT	946	A-127320.1	2099-2117	UCGUAGUCAUGGCUGUCCUdTdT	1280	A-127321.1
AD-63507.1	ACUACGACGUGGCGCUGCUdTdT	947	A-127322.1	2111-2129	AGCAGCGCCACGUCGUAGUdTdT	1281	A-127323.1
AD-63513.1	UGGCGCUGCUGCAGCUCGAdTdT	948	A-127324.1	2120-2138	UCGAGCUGCAGCAGCGCCAdTdT	1282	A-127325.1
AD-63519.1	AGCUCGACCACCCGGUGGUdTdT	949	A-127326.1	2132-2150	ACCACCGGGUGGUCGAGCUdTdT	1283	A-127327.1
AD-63525.1	CCGGUGGUGCGCUCGGCCGdTdT	950	A-127328.1	2143-2161	CGGCCGAGCGCACCACCGGdTdT	1284	A-127329.1
AD-63531.1	UGCGCUCGGCCGCCGUGCGdTdT	951	A-127330.1	2150-2168	CGCACGGCGGCCGAGCGCAdTdT	1285	A-127331.1
AD-63537.1	CCGUGCGCCCCGUCUGCCUdTdT	952	A-127332.1	2162-2180	AGGCAGACGGGGCGCACGGdTdT	1286	A-127333.1
AD-63543.1	CCGUCUGCCUGCCCGCGCGdTdT	953	A-127334.1	2171-2189	CGCGCGGGCAGGCAGACGGdTdT	1287	A-127335.1
AD-63549.1	CCGCGCGCUCCCACUUCUUdTdT	954	A-127336.1	2183-2201	AAGAAGUGGGAGCGCGCGGdTdT	1288	A-127337.1
AD-63555.1	CCCACUUCUUCGAGCCCGGdTdT	955	A-127338.1	2192-2210	CCGGGCUCGAAGAAGUGGGdTdT	1289	A-127339.1

ID del dúplex	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID sentido	Posición en NM_153609.3	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	ID antisentido
AD-63561.1	GAGCCCGGCCUGCACUGCUdTdT	956	A-127340.1	2203-2221	AGCAGUGCAGGCCGGGCUCdTdT	1290	A-127341.1
AD-63567.1	GGCCUGCACUGCUGGAUUAdTdT	957	A-127342.1	2209-2227	UAAUCCAGCAGUGCAGGCCdTdT	1291	A-127343.1
AD-63526.1	UGGAUUACGGGCUGGGGCGdTdT	958	A-127344.1	2221-2239	CGCCCCAGCCCGUAAUCCAdTdT	1292	A-127345.1
AD-63532.1	GCUGGGGCGCCUUGCGCGAdTdT	959	A-127346.1	2231-2249	UCGCGCAAGGCGCCCCAGCdTdT	1293	A-127347.1
AD-63538.1	UGCGCGAGGGCGGCCCCAUdTdT	960	A-127348.1	2243-2261	AUGGGGCCGCCCUCGCGCAdTdT	1294	A-127349.1
AD-63544.1	AGGGCGGCCCCAUCAGCAAdTdT	961	A-127350.1	2249-2267	UUGCUGAUGGGGCCGCCCUdTdT	1295	A-127351.1
AD-63550.1	UCAGCAACGCUCUGCAGAAdTdT	962	A-127352.1	2261-2279	UUCUGCAGAGCGUUGCUGAdTdT	1296	A-127353.1
AD-63556.1	UGCAGAAAGUGGAUGUGCAdTdT	963	A-127354.1	2273-2291	UGCACAUCCACUUUCUGCAdTdT	1297	A-127355.1
AD-63562.1	AAGUGGAUGUGCAGUUGAUdTdT	964	A-127356.1	2279-2297	AUCAACUGCACAUCCACUUdTdT	1298	A-127357.1
AD-63568.1	GCAGUUGAUCCCACAGGACdTdT	965	A-127358.1	2289-2307	GUCCUGUGGGAUCAACUGCdTdT	1299	A-127359.1
AD-63527.1	CACAGGACCUGUGCAGCGAdTdT	966	A-127360.1	2300-2318	UCGCUGCACAGGUCCUGUGdTdT	1300	A-127361.1
AD-63533.1	GCAGCGAGGUCUAUCGCUAdTdT	967	A-127362.1	2312-2330	UAGCGAUAGACCUCGCUGCdTdT	1301	A-127363.1
AD-63539.1	GUCUAUCGCUACCAGGUGAdTdT	968	A-127364.1	2320-2338	UCACCUGGUAGCGAUAGACdTdT	1302	A-127365.1
AD-63545.1	CCAGGUGACGCCACGCAUGdTdT	969	A-127366.1	2331-2349	CAUGCGUGGCGUCACCUGGdTdT	1303	A-127367.1
AD-63551.1	CCACGCAUGCUGUGUGCCGdTdT	970	A-127368.1	2341-2359	CGGCACACAGCAUGCGUGGdTdT	1304	A-127369.1
AD-63557.1	CUGUGUGCCGGCUACCGCAdTdT	971	A-127370.1	2350-2368	UGCGGUAGCCGGCACACAGdTdT	1305	A-127371.1
AD-63563.1	ACCGCAAGGGCAAGAAGGAdTdT	972	A-127372.1	2363-2381	UCCUUCUUGCCCUUGCGGUdTdT	1306	A-127373.1
AD-63569.1	GCAAGAAGGAUGCCUGUCAdTdT	973	A-127374.1	2372-2390	UGACAGGCAUCCUUCUUGCdTdT	1307	A-127375.1
AD-63528.1	GCCUGUCAGGGUGACUCAGdTdT	974	A-127376.1	2383-2401	CUGAGUCACCCUGACAGGCdTdT	1308	A-127377.1
AD-63534.1	GUGACUCAGGUGGUCCGCUdTdT	975	A-127378.1	2393-2411	AGCGGACCACCUGAGUCACdTdT	1309	A-127379.1
AD-63540.1	GUGGUCCGCUGGUGUGCAAdTdT	976	A-127380.1	2402-2420	UUGCACACCAGCGGACCACdTdT	1310	A-127381.1
AD-63546.1	UGGUGUGCAAGGCACUCAGdTdT	977	A-127382.1	2411-2429	CUGAGUGCCUUGCACACCAdTdT	1311	A-127383.1

ID del dúplex	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID sentido	Posición en NM_153609.3	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	ID antisentido
AD-63552.1	GCACUCAGUGGCCGCUGGUdTdT	978	A-127384.1	2422-2440	ACCAGCGGCCACUGAGUGCdTdT	1312	A-127385.1
AD-63558.1	GCCGCUGGUUCCUGGCGGGdTdT	979	A-127386.1	2432-2450	CCCGCCAGGAACCAGCGGCdTdT	1313	A-127387.1
AD-63564.1	UCCUGGCGGGGCUGGUCAGdTdT	980	A-127388.1	2441-2459	CUGACCAGCCCCGCCAGGAdTdT	1314	A-127389.1
AD-63570.1	GCUGGUCAGCUGGGGCCUGdTdT	981	A-127390.1	2451-2469	CAGGCCCCAGCUGACCAGCdTdT	1315	A-127391.1
AD-63529.1	GGGCCUGGGCUGUGGCCGGdTdT	982	A-127392.1	2463-2481	CCGGCCACAGCCCAGGCCCdTdT	1316	A-127393.1
AD-63535.1	GGCUGUGGCCGGCCUAACUdTdT	983	A-127394.1	2470-2488	AGUUAGGCCGGCCACAGCCdTdT	1317	A-127395.1
AD-63541.1	CUAACUACUUCGGCGUCUAdTdT	984	A-127396.1	2483-2501	UAGACGCCGAAGUAGUUAGdTdT	1318	A-127397.1
AD-63547.1	CGGCGUCUACACCCGCAUCdTdT	985	A-127398.1	2493-2511	GAUGCGGGUGUAGACGCCGdTdT	1319	A-127399.1
AD-63553.1	ACACCCGCAUCACAGGUGUdTdT	986	A-127400.1	2501-2519	ACACCUGUGAUGCGGGUGUdTdT	1320	A-127401.1
AD-63559.1	ACAGGUGUGAUCAGCUGGAdTdT	987	A-127402.1	2512-2530	UCCAGCUGAUCACACCUGUdTdT	1321	A-127403.1
AD-63565.1	UCAGCUGGAUCCAGCAAGUdTdT	988	A-127404.1	2522-2540	ACUUGCUGGAUCCAGCUGAdTdT	1322	A-127405.1
AD-63571.1	CAGCAAGUGGUGACCUGAGdTdT	989	A-127406.1	2533-2551	CUCAGGUCACCACUUGCUGdTdT	1323	A-127407.1
AD-63530.1	UGACCUGAGGAACUGCCCCdTdT	990	A-127408.1	2543-2561	GGGGCAGUUCCUCAGGUCAdTdT	1324	A-127409.1
AD-63536.1	GGAACUGCCCCCCUGCAAAdTdT	991	A-127410.1	2551-2569	UUUGCAGGGGGGCAGUUCCdTdT	1325	A-127411.1
AD-63542.1	CUGCAAAGCAGGGCCCACCdTdT	992	A-127412.1	2563-2581	GGUGGGCCCUGCUUUGCAGdTdT	1326	A-127413.1
AD-63548.1	GCAGGGCCCACCUCCUGGAdTdT	993	A-127414.1	2570-2588	UCCAGGAGGUGGGCCCUGCdTdT	1327	A-127415.1
AD-63554.1	CCUCCUGGACUCAGAGAGCdTdT	994	A-127416.1	2580-2598	GCUCUCUGAGUCCAGGAGGdTdT	1328	A-127417.1
AD-63560.1	CUCAGAGAGCCCAGGGCAAdTdT	995	A-127418.1	2589-2607	UUGCCCUGGGCUCUCUGAGdTdT	1329	A-127419.1
AD-63566.1	CCAGGGCAACUGCCAAGCAdTdT	996	A-127420.1	2599-2617	UGCUUGGCAGUUGCCCUGGdTdT	1330	A-127421.1
AD-63572.1	GGACAAGUAUUCUGGCGGGdTdT	997	A-127422.1	2621-2639	CCCGCCAGAAUACUUGUCCdTdT	1331	A-127423.1
AD-63578.1	CUGGCGGGGGGUGGGGGAGdTdT	998	A-127424.1	2632-2650	CUCCCCCACCCCCCGCCAGdTdT	1332	A-127425.1
AD-63584.1	GGGUGGGGGAGAGAGCAGGdTdT	999	A-127426.1	2640-2658	CCUGCUCUCUCCCCCACCCdTdT	1333	A-127427.1

ID del dúplex	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID sentido	Posición en NM_153609.3	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	ID antisentido
AD-63590.1	AGAGAGCAGGCCCUGUGGUdTdT	1000	A-127428.1	2649-2667	ACCACAGGGCCUGCUCUCUdTdT	1334	A-127429.1
AD-63596.1	CCCUGUGGUGGCAGGAGGUdTdT	1001	A-127430.1	2659-2677	ACCUCCUGCCACCACAGGGdTdT	1335	A-127431.1
AD-63602.1	GGAGGUGGCAUCUUGUCUCdTdT	1002	A-127432.1	2672-2690	GAGACAAGAUGCCACCUCCdTdT	1336	A-127433.1
AD-63608.1	CAUCUUGUCUCGUCCCUGAdTdT	1003	A-127434.1	2680-2698	UCAGGGACGAGACAAGAUGdTdT	1337	A-127435.1
AD-63614.1	CCCUGAUGUCUGCUCCAGUdTdT	1004	A-127436.1	2693-2711	ACUGGAGCAGACAUCAGGGdTdT	1338	A-127437.1
AD-63573.1	CUGCUCCAGUGAUGGCAGGdTdT	1005	A-127438.1	2702-2720	CCUGCCAUCACUGGAGCAGdTdT	1339	A-127439.1
AD-63579.1	AUGGCAGGAGGAUGGAGAAdTdT	1006	A-127440.1	2713-2731	UUCUCCAUCCUCCUGCCAUdTdT	1340	A-127441.1
AD-63585.1	GGAUGGAGAAGUGCCAGCAdTdT	1007	A-127442.1	2722-2740	UGCUGGCACUUCUCCAUCCdTdT	1341	A-127443.1
AD-63591.1	UGCCAGCAGCUGGGGGUCAdTdT	1008	A-127444.1	2733-2751	UGACCCCCAGCUGCUGGCAdTdT	1342	A-127445.1
AD-63597.1	AGCUGGGGGUCAAGACGUCdTdT	1009	A-127446.1	2740-2758	GACGUCUUGACCCCCAGCUdTdT	1343	A-127447.1
AD-63603.1	UCAAGACGUCCCCUGAGGAdTdT	1010	A-127448.1	2749-2767	UCCUCAGGGGACGUCUUGAdTdT	1344	A-127449.1
AD-63609.1	CCCUGAGGACCCAGGCCCAdTdT	1011	A-127450.1	2759-2777	UGGGCCUGGGUCCUCAGGGdTdT	1345	A-127451.1
AD-63615.1	GCCCACACCCAGCCCUUCUdTdT	1012	A-127452.1	2773-2791	AGAAGGGCUGGGUGUGGGCdTdT	1346	A-127453.1
AD-63574.1	AGCCCUUCUGCCUCCCAAUdTdT	1013	A-127454.1	2783-2801	AUUGGGAGGCAGAAGGGCUdTdT	1347	A-127455.1
AD-63580.1	CCUCCCAAUUCUCUCUCCUdTdT	1014	A-127456.1	2793-2811	AGGAGAGAGAAUUGGGAGGdTdT	1348	A-127457.1
AD-63586.1	CUCUCUCCUCCGUCCCCUUdTdT	1015	A-127458.1	2803-2821	AAGGGGACGGAGGAGAGAGdTdT	1349	A-127459.1
AD-63592.1	UCCGUCCCCUUCCUCCACUdTdT	1016	A-127460.1	2811-2829	AGUGGAGGAAGGGGACGGAdTdT	1350	A-127461.1
AD-63598.1	CUUCCUCCACUGCUGCCUAdTdT	1017	A-127462.1	2819-2837	UAGGCAGCAGUGGAGGAAGdTdT	1351	A-127463.1
AD-63604.1	CUGCCUAAUGCAAGGCAGUdTdT	1018	A-127464.1	2831-2849	ACUGCCUUGCAUUAGGCAGdTdT	1352	A-127465.1
AD-63610.1	GCAAGGCAGUGGCUCAGCAdTdT	1019	A-127466.1	2840-2858	UGCUGAGCCACUGCCUUGCdTdT	1353	A-127467.1
AD-63616.1	UGGCUCAGCAGCAAGAAUGdTdT	1020	A-127468.1	2849-2867	CAUUCUUGCUGCUGAGCCAdTdT	1354	A-127469.1
AD-63575.1	CAAGAAUGCUGGUUCUACAdTdT	1021	A-127470.1	2860-2878	UGUAGAACCAGCAUUCUUGdTdT	1355	A-127471.1

ID del dúplex	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID sentido	Posición en NM_153609.3	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	ID antisentido
AD-63581.1	UGGUUCUACAUCCCGAGGAdTdT	1022	A-127472.1	2869-2887	UCCUCGGGAUGUAGAACCAdTdT	1356	A-127473.1
AD-63587.1	CCCGAGGAGUGUCUGAGGUdTdT	1023	A-127474.1	2880-2898	ACCUCAGACACUCCUCGGGdTdT	1357	A-127475.1
AD-63593.1	GUCUGAGGUGCGCCCCACUdTdT	1024	A-127476.1	2890-2908	AGUGGGGCGCACCUCAGACdTdT	1358	A-127477.1
AD-63599.1	GCCCCACUCUGUACAGAGGdTdT	1025	A-127478.1	2901-2919	CCUCUGUACAGAGUGGGGCdTdT	1359	A-127479.1
AD-63605.1	CUGUACAGAGGCUGUUUGGdTdT	1026	A-127480.1	2909-2927	CCAAACAGCCUCUGUACAGdTdT	1360	A-127481.1
AD-63611.1	CUGUUUGGGCAGCCUUGCCdTdT	1027	A-127482.1	2920-2938	GGCAAGGCUGCCCAAACAGdTdT	1361	A-127483.1
AD-63617.1	CUUGCCUCCAGAGAGCAGAdTdT	1028	A-127484.1	2933-2951	UCUGCUCUCUGGAGGCAAGdTdT	1362	A-127485.1
AD-63576.1	UCCAGAGAGCAGAUUCCAGdTdT	1029	A-127486.1	2939-2957	CUGGAAUCUGCUCUCUGGAdTdT	1363	A-127487.1
AD-63582.1	GAUUCCAGCUUCGGAAGCCdTdT	1030	A-127488.1	2950-2968	GGCUUCCGAAGCUGGAAUCdTdT	1364	A-127489.1
AD-63588.1	GAAUGGAAGGUGCUCCCAUdTdT	1031	A-127490.1	2991-3009	AUGGGAGCACCUUCCAUUCdTdT	1365	A-127491.1
AD-63594.1	GUGCUCCCAUCGGAGGGGAdTdT	1032	A-127492.1	3000-3018	UCCCCUCCGAUGGGAGCACdTdT	1366	A-127493.1
AD-63600.1	UCGGAGGGGACCCUCAGAGdTdT	1033	A-127494.1	3009-3027	CUCUGAGGGUCCCCUCCGAdTdT	1367	A-127495.1
AD-63606.1	CCCUCAGAGCCCUGGAGACdTdT	1034	A-127496.1	3019-3037	GUCUCCAGGGCUCUGAGGGdTdT	1368	A-127497.1
AD-63612.1	GAGACUGCCAGGUGGGCCUdTdT	1035	A-127498.1	3033-3051	AGGCCCACCUGGCAGUCUCdTdT	1369	A-127499.1
AD-63618.1	AGGUGGGCCUGCUGCCACUdTdT	1036	A-127500.1	3042-3060	AGUGGCAGCAGGCCCACCUdTdT	1370	A-127501.1
AD-63577.1	CUGCCACUGUAAGCCAAAAdTdT	1037	A-127502.1	3053-3071	UUUUGGCUUACAGUGGCAGdTdT	1371	A-127503.1
AD-63583.1	CUGUAAGCCAAAAGGUGGGdTdT	1038	A-127504.1	3059-3077	CCCACCUUUUGGCUUACAGdTdT	1372	A-127505.1
AD-63589.1	GUGGGGAAGUCCUGACUCCdTdT	1039	A-127506.1	3073-3091	GGAGUCAGGACUUCCCCACdTdT	1373	A-127507.1
AD-63595.1	CCUGACUCCAGGGUCCUUGdTdT	1040	A-127508.1	3083-3101	CAAGGACCCUGGAGUCAGGdTdT	1374	A-127509.1
AD-63601.1	GGGUCCUUGCCCCACCCCUdTdT	1041	A-127510.1	3093-3111	AGGGGUGGGGCAAGGACCCdTdT	1375	A-127511.1
AD-63607.1	GCCCCACCCCUGCCUGCCAdTdT	1042	A-127512.1	3101-3119	UGGCAGGCAGGGGUGGGGCdTdT	1376	A-127513.1
AD-63613.1	CCUGCCACCUGGGCCCUCAdTdT	1043	A-127514.1	3113-3131	UGAGGGCCCAGGUGGCAGGdTdT	1377	A-127515.1

ID del dúplex	Secuencia sentido	SEC ID Nº:	ID sentido	Posición en NM_153609.3	Secuencia antisentido	SEC ID Nº:	ID antisentido
AD-63619.1	CUGGGCCCUCACAGCCCAGdTdT	1044	A-127516.1	3121-3139	CUGGGCUGUGAGGGCCCAGdTdT	1378	A-127517.1
AD-63620.1	UCACAGCCCAGACCCUCACdTdT	1045	A-127518.1	3129-3147	GUGAGGGUCUGGGCUGUGAdTdT	1379	A-127519.1
AD-63621.1	CUCACUGGGAGGUGAGCUCdTdT	1046	A-127520.1	3143-3161	GAGCUCACCUCCCAGUGAGdTdT	1380	A-127521.1
AD-63622.1	GGUGAGCUCAGCUGCCCUUdTdT	1047	A-127522.1	3153-3171	AAGGGCAGCUGAGCUCACCdTdT	1381	A-127523.1
AD-63623.1	UGGAAUAAAGCUGCCUGAUdTdT	1048	A-127524.1	3172-3190	AUCAGGCAGCUUUAUUCCAdTdT	1382	A-127525.1

Tabla 13:

Cribado de dosis única de TMPRSS6 (10 nM) en células Hep3B con ARNip modificados con dT

ID del dúplex	% promedio de mensajero restante	DE
AD-63290.1	122.8	18.0
AD-63296.1	87.4	6.0
AD-63302.1	71.4	16.9
AD-63308.1	82.1	10.3
AD-63314.1	59.1	5.3
AD-63320.1	90.7	4.5
AD-63326.1	121.0	18.2
AD-63332.1	114.4	11.6
AD-63291.1	84.7	15.0
AD-63297.1	82.8	3.9
AD-63303.1	67.6	5.5
AD-63309.1	55.8	6.5
AD-63315.1	64.2	7.4
AD-63321.1	85.8	6.4
AD-63327.1	91.9	14.9
AD-63333.1	76.4	5.2
AD-63292.1	54.4	22.9
AD-63298.1	54.6	5.0
AD-63304.1	24.6	7.3
AD-63310.1	23.3	0.6
AD-63316.1	50.9	7.2
AD-63322.1	53.7	10.5
AD-63328.1	29.2	2.3
AD-63334.1	28.5	1.2
AD-63293.1	50.9	6.8
AD-63299.1	85.5	2.3

ID del dúplex	% promedio de mensajero restante	DE
AD-63305.1	43.0	7.2
AD-63311.1	28.9	2.6
AD-63317.1	40.9	2.7
AD-63323.1	40.2	7.3
AD-63329.1	27.9	12.0
AD-63335.1	82.0	4.2
AD-63294.1	21.8	1.0
AD-63300.1	32.3	8.0
AD-63306.1	32.9	8.3
AD-63312.1	26.5	4.6
AD-63318.1	31.3	2.4
AD-63324.1	25.7	1.9
AD-63330.1	24.5	2.0
AD-63336.1	36.1	8.6
AD-63295.1	29.2	1.8
AD-63301.1	28.9	5.2
AD-63307.1	68.8	10.6
AD-63313.1	90.2	8.2
AD-63319.1	21.9	3.3
AD-63325.1	26.1	4.8
AD-63331.1	36.7	4.5
AD-63337.1	67.7	9.3
AD-63343.1	83.9	15.0
AD-63349.1	71.6	3.5
AD-63355.1	62.8	10.4
AD-63361.1	56.0	3.3
AD-63367.1	49.3	8.7
AD-63373.1	54.1	8.2
AD-63379.1	47.5	6.3

ID del dúplex	% promedio de mensajero restante	DE
AD-63338.1	28.0	2.8
AD-63344.1	29.7	5.7
AD-63350.1	23.0	2.3
AD-63356.1	81.5	13.7
AD-63362.1	19.7	2.9
AD-63368.1	42.2	4.7
AD-63374.1	24.5	2.0
AD-63380.1	24.9	4.9
AD-63339.1	28.9	10.1
AD-63345.1	29.9	5.6
AD-63351.1	20.4	3.7
AD-63357.1	35.8	6.8
AD-63363.1	30.4	2.5
AD-63369.1	29.0	3.1
AD-63375.1	36.6	2.4
AD-63381.1	29.1	4.3
AD-63340.1	40.4	18.8
AD-63346.1	36.4	3.5
AD-63352.1	25.8	3.9
AD-63358.1	42.6	8.1
AD-63364.1	48.1	6.6
AD-63370.1	24.6	2.8
AD-63376.1	22.1	4.2
AD-63382.1	31.0	7.5
AD-63341.1	37.6	13.7
AD-63347.1	27.6	2.0
AD-63353.1	76.4	14.5
AD-63359.1	25.3	1.1
AD-63365.1	27.3	3.4

ID del dúplex	% promedio de mensajero restante	DE
AD-63371.1	16.3	1.3
AD-63377.1	65.4	7.1
AD-63383.1	72.2	7.0
AD-63342.1	30.8	7.3
AD-63348.1	72.7	9.2
AD-63354.1	38.7	5.0
AD-63360.1	28.7	3.0
AD-63366.1	30.9	6.8
AD-63372.1	84.0	9.0
AD-63378.1	64.1	8.6
AD-63384.1	38.0	2.6
AD-63390.1	48.3	10.6
AD-63396.1	45.6	7.0
AD-63402.1	42.0	9.9
AD-63408.1	40.4	9.1
AD-63414.1	23.8	6.2
AD-63420.1	55.3	5.2
AD-63426.1	61.6	8.5
AD-63385.1	61.6	10.2
AD-63391.1	38.0	3.1
AD-63397.1	66.7	16.8
AD-63403.1	77.2	15.4
AD-63409.1	60.3	10.7
AD-63415.1	35.0	5.4
AD-63421.1	60.6	2.9
AD-63427.1	40.5	7.2
AD-63386.1	42.0	7.4
AD-63392.1	34.2	3.1
AD-63398.1	62.6	18.5

ID del dúplex	% promedio de mensajero restante	DE
AD-63404.1	65.9	8.1
AD-63410.1	19.7	4.0
AD-63416.1	51.3	9.0
AD-63422.1	59.3	2.7
AD-63428.1	58.2	9.7
AD-63387.1	42.2	4.8
AD-63393.1	27.9	4.4
AD-63399.1	49.6	8.4
AD-63405.1	72.5	9.3
AD-63411.1	45.4	14.9
AD-63417.1	36.7	9.4
AD-63423.1	76.8	4.9
AD-63429.1	77.8	14.4
AD-63388.1	37.4	4.4
AD-63394.1	31.5	4.6
AD-63400.1	60.9	28.6
AD-63406.1	40.7	14.3
AD-63412.1	22.0	7.0
AD-63418.1	22.8	4.3
AD-63424.1	25.5	2.8
AD-63430.1	21.5	3.2
AD-63389.1	34.4	5.3
AD-63395.1	31.1	0.7
AD-63401.1	44.3	9.5
AD-63407.1	41.5	4.9
AD-63413.1	52.4	6.4
AD-63419.1	26.3	5.6
AD-63425.1	78.8	4.6
AD-63431.1	32.8	6.6

ID del dúplex	% promedio de mensajero restante	DE
AD-63437.1	42.3	1.4
AD-63443.1	56.4	8.9
AD-63449.1	26.0	5.9
AD-63455.1	28.0	9.7
AD-63461.1	32.1	11.1
AD-63467.1	33.8	19.8
AD-63473.1	28.9	3.4
AD-63432.1	36.5	7.4
AD-63438.1	27.3	4.3
AD-63444.1	54.6	36.0
AD-63450.1	42.0	6.1
AD-63456.1	36.6	10.2
AD-63462.1	23.3	3.0
AD-63468.1	48.8	27.3
AD-63474.1	23.8	3.2
AD-63433.1	51.8	13.8
AD-63439.1	41.7	5.5
AD-63445.1	74.6	6.1
AD-63451.1	49.6	9.0
AD-63457.1	26.7	4.9
AD-63463.1	27.8	3.8
AD-63469.1	48.4	14.0
AD-63475.1	40.3	1.4
AD-63434.1	93.3	9.9
AD-63440.1	37.6	4.7
AD-63446.1	38.1	15.4
AD-63452.1	42.3	4.0
AD-63458.1	29.7	7.9
AD-63464.1	25.7	3.4

ID del dúplex	% promedio de mensajero restante	DE
AD-63470.1	44.8	7.8
AD-63476.1	33.9	4.7
AD-63435.1	23.4	5.2
AD-63441.1	37.1	4.5
AD-63447.1	46.5	9.0
AD-63453.1	73.1	16.8
AD-63459.1	31.8	4.6
AD-63465.1	27.3	6.6
AD-63471.1	19.5	3.1
AD-63477.1	35.2	4.7
AD-63436.1	21.8	4.7
AD-63442.1	44.1	11.2
AD-63448.1	33.6	6.0
AD-63454.1	58.2	16.8
AD-63460.1	27.7	2.4
AD-63466.1	27.1	4.4
AD-63472.1	20.5	4.1
AD-63478.1	36.3	7.3
AD-63484.1	48.4	31.3
AD-63490.1	44.0	6.1
AD-63496.1	45.5	19.9
AD-63502.1	49.0	18.3
AD-63508.1	41.4	2.7
AD-63514.1	36.0	5.1
AD-63520.1	40.9	4.2
AD-63479.1	35.1	6.5
AD-63485.1	45.5	24.0
AD-63491.1	69.0	14.5
AD-63497.1	57.1	25.1

ID del dúplex	% promedio de mensajero restante	DE
AD-63503.1	36.0	15.3
AD-63509.1	29.7	6.4
AD-63515.1	33.9	5.7
AD-63521.1	117.2	10.2
AD-63480.1	38.6	0.7
AD-63486.1	48.5	12.1
AD-63492.1	38.7	3.7
AD-63498.1	64.6	20.3
AD-63504.1	41.7	1.9
AD-63510.1	39.6	4.0
AD-63516.1	30.9	4.8
AD-63522.1	56.4	15.6
AD-63481.1	72.0	7.3
AD-63487.1	128.8	48.9
AD-63493.1	31.7	6.7
AD-63499.1	44.2	17.7
AD-63505.1	69.4	7.6
AD-63511.1	43.8	5.3
AD-63517.1	75.3	2.2
AD-63523.1	82.1	10.6
AD-63482.1	40.1	12.2
AD-63488.1	42.3	12.7
AD-63494.1	19.0	1.1
AD-63500.1	30.2	11.2
AD-63506.1	30.5	7.6
AD-63512.1	38.1	15.2
AD-63518.1	35.0	7.3
AD-63524.1	60.5	3.7
AD-63483.1	22.7	3.6

ID del dúplex	% promedio de mensajero restante	DE
AD-63489.1	47.6	13.7
AD-63495.1	31.0	12.7
AD-63501.1	24.3	2.1
AD-63507.1	37.4	7.0
AD-63513.1	32.3	5.1
AD-63519.1	46.0	6.6
AD-63525.1	66.5	14.5
AD-63531.1	104.0	24.1
AD-63537.1	32.1	3.4
AD-63543.1	31.2	3.8
AD-63549.1	35.2	5.2
AD-63555.1	41.7	9.3
AD-63561.1	44.2	7.0
AD-63567.1	39.2	4.9
AD-63526.1	66.9	15.7
AD-63532.1	90.3	17.8
AD-63538.1	50.8	11.5
AD-63544.1	31.9	2.4
AD-63550.1	35.0	8.8
AD-63556.1	31.0	6.0
AD-63562.1	20.2	2.4
AD-63568.1	30.6	2.7
AD-63527.1	28.8	2.4
AD-63533.1	63.3	6.9
AD-63539.1	28.4	3.5
AD-63545.1	26.9	8.5
AD-63551.1	52.5	4.7
AD-63557.1	26.7	2.2
AD-63563.1	28.1	2.7

ID del dúplex	% promedio de mensajero restante	DE
AD-63569.1	29.2	2.8
AD-63528.1	52.9	9.0
AD-63534.1	42.5	6.8
AD-63540.1	50.5	10.9
AD-63546.1	53.6	10.5
AD-63552.1	38.8	5.0
AD-63558.1	49.3	3.0
AD-63564.1	69.2	3.1
AD-63570.1	50.6	6.0
AD-63529.1	59.5	6.5
AD-63535.1	21.0	1.7
AD-63541.1	40.1	23.4
AD-63547.1	26.0	9.6
AD-63553.1	31.5	6.0
AD-63559.1	34.9	2.7
AD-63565.1	43.3	5.3
AD-63571.1	41.6	4.4
AD-63530.1	127.6	15.0
AD-63536.1	38.0	16.0
AD-63542.1	48.3	8.4
AD-63548.1	41.9	7.9
AD-63554.1	88.2	15.2
AD-63560.1	48.8	17.7
AD-63566.1	33.6	6.8
AD-63572.1	82.4	67.9
AD-63578.1	78.5	11.5
AD-63584.1	55.7	7.2
AD-63590.1	53.4	2.9
AD-63596.1	63.5	8.6

ID del dúplex	% promedio de mensajero restante	DE
AD-63602.1	49.3	3.6
AD-63608.1	29.2	4.4
AD-63614.1	30.0	7.4
AD-63573.1	96.1	14.7
AD-63579.1	38.1	4.5
AD-63585.1	40.0	2.1
AD-63591.1	30.5	2.5
AD-63597.1	55.1	5.8
AD-63603.1	43.6	4.0
AD-63609.1	37.7	2.7
AD-63615.1	44.4	9.7
AD-63574.1	44.3	10.3
AD-63580.1	33.1	3.5
AD-63586.1	39.3	2.9
AD-63592.1	73.7	1.6
AD-63598.1	32.4	6.6
AD-63604.1	98.7	7.1
AD-63610.1	42.1	7.1
AD-63616.1	55.2	10.4
AD-63575.1	27.8	3.0
AD-63581.1	36.3	3.2
AD-63587.1	36.1	3.3
AD-63593.1	39.2	4.7
AD-63599.1	37.0	5.6
AD-63605.1	49.3	3.7
AD-63611.1	88.8	7.7
AD-63617.1	45.6	6.6
AD-63576.1	59.9	2.9
AD-63582.1	82.9	8.3

ID del dúplex	% promedio de mensajero restante	DE
AD-63588.1	33.5	6.7
AD-63594.1	64.7	18.0
AD-63600.1	99.5	11.9
AD-63606.1	40.8	2.7
AD-63612.1	44.5	5.3
AD-63618.1	41.7	4.6
AD-63577.1	31.1	0.3
AD-63583.1	57.3	8.6
AD-63589.1	61.9	5.9
AD-63595.1	51.2	8.5
AD-63601.1	70.7	15.4
AD-63607.1	39.4	1.9
AD-63613.1	36.8	2.7
AD-63619.1	83.8	13.8
AD-63620.1	69.4	7.3
AD-63621.1	30.6	3.1
AD-63622.1	51.8	8.4
AD-63623.1	37.3	8.6

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un agente de ARNi bicatenario capaz de inhibir la expresión de TMPRSS6 en una célula, en el que dicho agente de ARNi bicatenario comprende una hebra codificante y una hebra no codificante que forman una región bicatenaria, en el que dicha hebra codificante comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que se diferencian en no más de 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de SEC ID Nº: 1, SEC ID Nº: 2, o SEC ID Nº: 3, SEC ID Nº: 4, o SEC ID Nº: 5, y dicha hebra no codificante comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que se diferencian en no más de 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de SEC ID Nº: 6, SEC ID Nº: 7, o SEC ID Nº: 8, SEC ID Nº: 9, o SEC ID Nº: 10,

en el que sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra codificante y sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra no codificante son nucleótidos modificados, y

en el que dicha hebra codificante está conjugada con un ligando unido en el extremo 3’.

2. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1, en el que todos los nucleótidos de dicha hebra codificante y todos los nucleótidos de dicha hebra no codificante son nucleótidos modificados.

3. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1, en el que dicha hebra codificante y dicha hebra no codificante comprenden una región de complementariedad que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que se

diferencian en no más de 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias antisentido enumeradas en una cualquiera de las Tablas 1, 2, 4, 5, 8, 10 y 12.

4. El agente de ARNi bicatenario de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que al menos uno de dichos nucleótidos modificados está seleccionado del grupo que consiste en un nucleótido de desoxi-timina (dT) del extremo 3', un nucleótido modificado con 2'-O-metilo, un nucleótido modificado con 2'-flúor, un nucleótido modificado con 2'-desoxi, un nucleótido bloqueado, un nucleótido abásico, un nucleótido modificado con 2'-amino, un nucleótido modificado con 2'-alquilo, un nucleótido de morfolino, un fosforamidato, un nucleótido que comprende base no natural, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, un nucleótido que comprende un fosfato en 5' o mimético de fosfato en 5', y un nucleótido terminal asociado a un derivado de colesterilo o un grupo bisdecilamida del ácido dodecanoico.

5. El agente de ARNi bicatenario de cualquier reivindicación 1, en el que al menos una hebra comprende nucleótidos protuberantes en 3' de al menos 1 nucleótido.

6. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1, en el que al menos una hebra comprende nucleótidos protuberantes en 3' de al menos 2 nucleótidos.

7. Un agente de ARNi bicatenario capaz de inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en el que dicho agente de ARNi bicatenario comprende una hebra codificante complementaria a una hebra no codificante, en el que dicha hebra no codificante comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica TMPRSS6, en el que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en el que dicho

agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: 5' n_p -N_a -$(XXX)_i$-N_b -YYY -N_b -$(ZZZ)_j$ -N_a -n_q 3'

antisentido: 3' n_p'-N_a'-$(X'X'X')_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-$(Z'Z'Z')_l$-N_a'- n_q' 5' (III)

en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1;

p, p', q y q' son cada uno independientemente 0-6;

cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos;

cada n_p, n_p', n_q y n_q', cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos;

modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la modificación en Y'; y

en el que la hebra codificante está conjugada con al menos un ligando.

8. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7, en el que i es 0; j es 0; i es 1; j es 1; tanto i como j son 0; o tanto i como j son 1.

9. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7, en el que k es 0; l es 0; k es 1; l es 1; tanto k como l son 0; o tanto k como l son 1.

10. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7, en el que XXX es complementario a X′X′X′, YYY es complementario a Y′Y′Y′ y ZZZ es complementario a Z′Z′Z′.

11. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7, en el que el motivo YYY se produce en o cerca del sitio de escisión de la hebra codificante.

12. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7, en el que el motivo Y′Y′Y′ se produce en las posiciones 11, 12 y 13 de la hebra no codificante desde el extremo 5′.

13. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 12, en el que Y′ es 2′-O-metilo.

14. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7, en el que la fórmula (III) se representa por la fórmula (IIIa):

sentido: 5' n_p -N_a -YYY -N_a - n_q 3'

antisentido: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- Y′Y′Y′- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIIa).

15. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7, en el que la fórmula (III) se representa por la fórmula (IIIb):

sentido: 5' n_p -N_a -YYY -N_b -ZZZ -N_a - n_q 3'

antisentido: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- Y′Y′Y′-$N_{b'}$-Z′Z′Z′- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIIb)

en la que cada N_b y N_b′ representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-5 nucleótidos modificados.

16. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7, en el que la fórmula (III) se representa por la fórmula (IIIc):

sentido: 5' n_p -N_a –XXX -N_b -YYY -N_a - n_q 3'

antisentido: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- X'X'X'-$N_{b'}$- Y'Y'Y'- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIIc)

en la que cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-5 nucleótidos modificados.

17. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7, en el que la fórmula (III) se representa por la fórmula (IIId):

sentido: 5' n_p -N_a –XXX- N_b -YYY -N_b -ZZZ -N_a - n_q 3'

antisentido: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- X'X'X'- $N_{b'}$-Y'Y'Y'-$N_{b'}$-Z'Z'Z'-$N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIId)

en la que cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-5 nucleótidos modificados y cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-10 nucleótidos modificados.

18. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7, en el que la región bicatenaria tiene 15-30 pares de nucleótidos de longitud.

19. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 18, en el que la región bicatenaria tiene 17-23 pares de nucleótidos de longitud.

20. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 18, en el que la región bicatenaria tiene 17-25 pares de nucleótidos de longitud.

21. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 18, en el que la región bicatenaria tiene 23-27 pares de nucleótidos de longitud.

22. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 18, en el que la región bicatenaria tiene 19-21 pares de nucleótidos de longitud.

23. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 18, en el que la región bicatenaria tiene 21-23 pares de nucleótidos de longitud.

24. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7, en el que cada hebra tiene 15-30 nucleótidos.

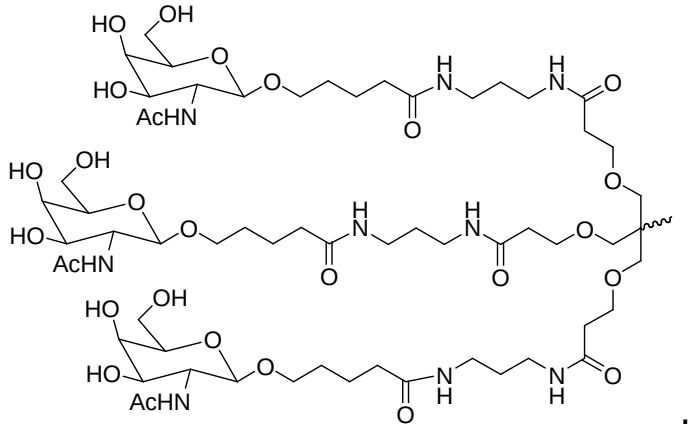
25. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 7, en el que cada hebra tiene 19-30 nucleótidos.

26. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7, en el que las modificaciones en los nucleótidos están seleccionadas del grupo que consiste en LNA, HNA, CeNA, 2'-metoxietilo, 2'-O-alquilo, 2'-O-alilo, 2'-C-alilo, 2'-flúor, 2'-desoxi, 2'-hidroxilo, y combinaciones de los mismos.

27. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 26, en el que las modificaciones en los nucleótidos son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor.

28. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 7, en el que el ligando es uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.

29. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 7, en el que el ligando es

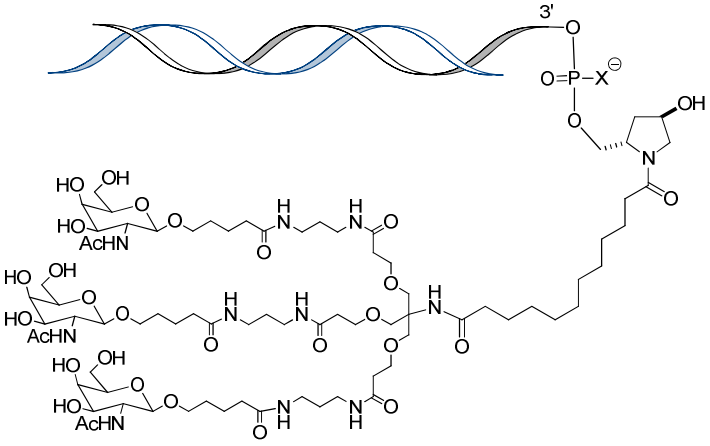


.

30. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 7, en el que el ligando está unido al extremo 3' de la

hebra codificante.

31. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 30, en el que el agente de ARNi está conjugado con el ligando como se muestra en el siguiente esquema



en el que X es O o S.

32. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 7, en el que dicho agente comprende además al menos un enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato.

33. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 32, en el que el enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo 3’ de una hebra.

34. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 33, en el que dicha hebra es la hebra no codificante.

35. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 33, en el que dicha hebra es la hebra codificante.

36. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 32, en el que el enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo 5’ de una hebra.

37. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 36, en el que dicha hebra es la hebra no codificante.

38. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 36, en el que dicha hebra es la hebra codificante.

39. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 32,

en el que el enlace internucleotídico fosforotioato o metilfosfonato está en tanto el extremo 5′ como el extremo 3′ de una hebra.

40. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 39, en el que dicha hebra es la hebra no codificante.

41. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 32, en el que dicho agente de ARNi comprende 6-8 enlaces internucleotídicos de fosforotioato.

42. El ARNi bicatenario de la reivindicación 41, en la que la hebra no codificante comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5′ y dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 3′, y la hebra codificante comprende al menos dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en tanto el extremo 5′ como el extremo 3′.

43. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 7, en el que el par de bases en la posición 1 del extremo 5′ de la hebra no codificante del dúplex es un par de bases AU.

44. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7, en el que los nucleótidos Y contienen una modificación de 2′-flúor.

45. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7, en el que los nucleótidos Y′ contienen una modificación de 2′-O-metilo.

46. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7, en el que p′>0.

47. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 7, en el que p′=2.

48. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 47, en el que q′=0, p=0, q=0 y p′ nucleótidos protuberantes son complementarios al ARNm diana.

49. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 47, en el que q'=0, p=0, q=0, y p' nucleótidos protuberantes son no complementarios al ARNm diana.

50. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 41, en el que la hebra codificante tiene un total de 21 nucleótidos y la hebra no codificante tiene un total de 23 nucleótidos.

51. El agente de ARNi bicatenario de una cualquiera de las reivindicaciones 46-50, en el que al menos un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante un enlace fosforotioato.

52. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 51, en el que todos los n_p' están ligados a nucleótidos vecinos mediante enlaces fosforotioato.

53. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 7, en el que dicho agente de ARNi está seleccionado del grupo de agentes de ARNi enumerados en una cualquiera de las Tablas 1, 2, 4, 5, 8, 10 y 12.

54. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 7, en el que el agente de ARNi está seleccionado del grupo que consiste en AD-59743, AD-60940 y AD-61002.

55. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 1 o 7, en el que dicho agente de ARNi es AD-60940.

56. Un agente de ARNi bicatenario capaz de inhibir la expresión de TMPRSS6 en una célula,

en el que dicho agente de ARNi bicatenario comprende una hebra codificante y una hebra no codificante que forman una región bicatenaria,

en el que dicha hebra codificante comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que se diferencian en no más de 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de SEC ID Nº: 1, SEC ID Nº: 2, o SEC ID Nº: 3,

SEC ID Nº: 4, o SEC ID Nº: 5, y dicha hebra no codificante comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que se diferencian en no más de 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de SEC ID Nº: 6, SEC ID Nº: 7, o SEC ID Nº: 8, SEC ID Nº: 9, o SEC ID Nº: 10,

en el que sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra codificante comprenden una modificación seleccionada del grupo que consiste en una modificación de 2'-O-metilo y una modificación de 2'-flúor,

en el que dicha hebra codificante comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5',

en el que sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra no codificante comprenden una modificación seleccionada del grupo que consiste en una modificación de 2'-O-metilo y una modificación de 2'-flúor,

en el que dicha hebra no codificante comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5' y dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 3', y

en el que dicha hebra codificante está conjugada con uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector bivalente o trivalente ramificado en el extremo 3'.

57. El agente de ARNi bicatenario de la reivindicación 56, en el que todos los nucleótidos de dicha hebra codificante y todos los nucleótidos de dicha hebra no codificante comprenden una modificación.

58. Un agente de ARNi bicatenario capaz de inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en el que dicho agente de ARNi bicatenario comprende una hebra codificante complementaria a una hebra no codificante, en el que dicha hebra no codificante comprende una región

complementaria a parte de un ARNm que codifica TMPRSS6, en el que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en el que dicho agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: 5' n_p -N_a -$(XXX)_i$-N_b -YYY -N_b -$(ZZZ)_j$ -N_a -n_q 3'

antisentido: 3' n_p'-N_a'-$(X'X'X')_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-$(Z'Z'Z')_l$-N_a'- n_q' 5' (III)

en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1;

p, p', q y q' son cada uno independientemente 0-6;

cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos;

cada n_p, n_p', n_q y n_q', cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor;

modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la modificación en Y'; y

en el que la hebra codificante está conjugada con al menos un ligando.

59. Un agente de ARNi bicatenario que puede inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en el que dicho agente de ARNi bicatenario comprende una hebra codificante complementaria a una hebra no codificante, en el que dicha hebra no codificante comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica TMPRSS6, en el que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en el que dicho agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: 5' n_p -N_a -$(XXX)_i$-N_b -YYY -N_b -$(ZZZ)_j$ -N_a -n_q 3'

antisentido: 3' n_p'-N_a'-$(X'X'X')_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-$(Z'Z'Z')_l$-N_a'- n_q' 5' (III)

en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1;

cada n_p, n_q y n_q', cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

p, q y q' son cada uno independientemente 0-6;

n_p' >0 y al menos un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante un enlace fosforotioato;

cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar

o combinaciones de los mismos;

XXX, YYY, ZZZ, X′X′X′, Y′Y′Y′ y Z′Z′Z′ representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones de 2′-O-metilo o 2′-flúor;

modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b′ se diferencian de la modificación en Y′; y

en el que la hebra codificante está conjugada con al menos un ligando.

60. Un agente de ARNi bicatenario que puede inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en el que dicho agente de ARNi bicatenario comprende una hebra codificante complementaria a una hebra no codificante, en el que dicha hebra no codificante comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica TMPRSS6, en el que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en el que dicho agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: 5' n_p -N_a -$(XXX)_i$-N_b -YYY -N_b -$(ZZZ)_j$ -N_a -n_q 3'

antisentido: 3' n_p′-N_a′-$(X′X′X′)_k$-N_b′-Y′Y′Y′-N_b′-$(Z′Z′Z′)_l$-N_a′- n_q′ 5' (III)

en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1;

cada n_p, n_q y n_q′, cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

p, q y q′ son cada uno independientemente 0-6;

n_p′ >0 y al menos un n_p′ está ligado a un nucleótido

vecino mediante un enlace fosforotioato;

cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor;

modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la modificación en Y'; y

en el que la hebra codificante está conjugada con al menos un ligando, en el que el ligando es uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.

61. Un agente de ARNi bicatenario que puede inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en el que dicho agente de ARNi bicatenario comprende una hebra codificante complementaria a una hebra no codificante, en el que dicha hebra no codificante comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica TMPRSS6, en el que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en el que dicho agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: 5' n_p -N_a -$(XXX)_i$-N_b -YYY -N_b -$(ZZZ)_j$ -N_a -n_q 3'

antisentido: 3' n_p'-N_a'-$(X'X'X')_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-$(Z'Z'Z')_l$-N_a'- n_q' 5' (III)

en la que:

i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1;

cada n_p, n_q y n_q', cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

p, q y q' son cada uno independientemente 0-6;

n_p' >0 y al menos un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante un enlace fosforotioato;

cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada N_b y N_b' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor;

modificaciones en N_b se diferencian de la modificación en Y y modificaciones en N_b' se diferencian de la modificación en Y';

en el que la hebra codificante comprende al menos un enlace fosforotioato; y

en el que la hebra codificante está conjugada con al

menos un ligando, en el que el ligando es uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.

62. Un agente de ARNi bicatenario que puede inhibir la expresión de TMPRSS6 (matriptasa-2) en una célula, en el que dicho agente de ARNi bicatenario comprende una hebra codificante complementaria a una hebra no codificante, en el que dicha hebra no codificante comprende una región complementaria a parte de un ARNm que codifica TMPRSS6, en el que cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en el que dicho agente de ARNi bicatenario se representa por la fórmula (III):

sentido: 5' n_p -N_a -YYY - N_a - n_q 3'

antisentido: 3' n_p'-N_a'- Y'Y'Y'- N_a'- n_q' 5' (IIIa)

en la que:

cada n_p, n_q y n_q', cada uno de los cuales puede o puede no estar presente, representa independientemente un nucleótido protuberante;

p, q y q' son cada uno independientemente 0-6;

n_p' >0 y al menos un n_p' está ligado a un nucleótido vecino mediante un enlace fosforotioato;

cada N_a y N_a' representa independientemente una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que están tanto modificados como sin modificar o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

YYY e Y'Y'Y' representan cada uno independientemente un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y en los que las modificaciones son modificaciones de 2'-O-metilo o 2'-flúor;

en el que la hebra codificante comprende al menos un

enlace fosforotioato; y

en el que la hebra codificante está conjugada con al menos un ligando, en el que el ligando es uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector ramificado bivalente o trivalente.

63. Un agente de ARNi seleccionado del grupo de agentes de ARNi enumerados en una cualquiera de las Tablas 1, 2, 4, 5, 8, 10 y 12.

64. El agente de ARNi de la reivindicación 52, en el que el agente de ARNi está seleccionado del grupo que consiste en AD-59743, AD-60940 y AD-61002.

65. Una composición que comprende un agente de polinucleótido antisentido modificado capaz de inhibir la expresión de TMPRSS6 en una célula, en la que dicho agente comprende una secuencia complementaria a una secuencia sentido seleccionada del grupo de las secuencias enumeradas en una cualquiera de las Tablas 1, 2, 4, 5, 8, 10 y 12, en la que el polinucleótido tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud.

66. Un vector que contiene el agente de ARNi bicatenario de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 56 y 58-64.

67. Una célula que contiene el agente de ARNi bicatenario de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 56 y 58-64.

68. Una composición farmacéutica que comprende el agente de ARNi bicatenario de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 56 y 58-64, o el agente de polinucleótido antisentido modificado de la reivindicación 65, o el vector de la reivindicación 66.

69. La composición farmacéutica de la reivindicación 68, en la que el agente de ARNi se administra en una disolución no tamponada.

70. La composición farmacéutica de la reivindicación 69,

en la que dicha disolución no tamponada es solución salina o agua.

71. La composición farmacéutica de la reivindicación 68, en la que dicho ARNip se administra con una disolución de tampón.

72. La composición farmacéutica de la reivindicación 71, en la que dicha disolución de tampón comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato, o fosfato o cualquier combinación de los mismos.

73. La composición farmacéutica de la reivindicación 72, en la que dicha disolución de tampón es solución salina tamponada con fosfato (PBS).

74. Un método para inhibir la expresión de TMPRSS6 en una célula, comprendiendo el método:

(a) poner en contacto la célula con el agente de ARNi bicatenario de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 56 y 58-64, o el agente de polinucleótido antisentido modificado de la reivindicación 65, o el vector de la reivindicación 66, o una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 68-73; y

(b) mantener la célula producida en la etapa (a) durante un tiempo suficiente para obtener la degradación del transcrito de ARNm de un gen TMPRSS6, inhibiéndose así la expresión del gen TMPRSS6 en la célula.

75. El método de la reivindicación 74, en el que dicha célula está dentro de un sujeto.

76. El método de la reivindicación 75, en el que el sujeto es un ser humano.

77. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 74-76, en el que la expresión de TMPRSS6 se inhibe por al menos aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %,

aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 98 % o aproximadamente el 100 %.

78. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 74-76, en el que la expresión del gen hepcidina aumenta al menos aproximadamente 1.5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces o aproximadamente 5 veces.

79. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 74-76, en el que la concentración de hepcidina en suero aumenta al menos aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 100 %, aproximadamente el 150 %, aproximadamente el 200 %, aproximadamente el 250 %, o aproximadamente el 300 %.

80. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 74-76, en el que la concentración de hierro en suero disminuye al menos aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 98 % o aproximadamente el 100 %.

81. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 74-76, en el que un porcentaje de saturación de transferrina disminuye al menos aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 98 % o aproximadamente el 100 %.

82. Un método de tratamiento de un sujeto que tiene un trastorno asociado a TMPRSS6, que comprende administrar al

sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del agente de ARNi bicatenario de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 56 y 58-64, o el agente de polinucleótido antisentido modificado de la reivindicación 65, o el vector de la reivindicación 66, o una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 68-73, tratándose así dicho sujeto.

83. Un método de tratamiento de un sujeto que tiene un trastorno asociado a TMPRSS6, que comprende administrar subcutáneamente al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de ARNi bicatenario,

en el que dicho agente de ARNi bicatenario comprende una hebra codificante y una hebra no codificante que forman una región bicatenaria,

en el que dicha hebra codificante comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que se diferencian en no más de 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de SEC ID Nº: 1, SEC ID Nº: 2, o SEC ID Nº: 3, SEC ID Nº: 4, o SEC ID Nº: 5, y dicha hebra no codificante comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que se diferencian en no más de 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de SEC ID Nº: 6, SEC ID Nº: 7, o SEC ID Nº: 8, SEC ID Nº: 9, o SEC ID Nº: 10,

en el que sustancialmente todos los nucleótidos de dicha hebra no codificante comprenden una modificación seleccionada del grupo que consiste en una modificación de 2’-O-metilo y una modificación de 2’-flúor,

en el que dicha hebra no codificante comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5’ y dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 3’,

en el que sustancialmente todos los nucleótidos de

dicha hebra codificante comprenden una modificación seleccionada del grupo que consiste en una modificación de 2’-O-metilo y una modificación de 2’-flúor,

en el que dicha hebra codificante comprende dos enlaces internucleotídicos de fosforotioato en el extremo 5’ y,

en el que dicha hebra codificante está conjugada con uno o más derivados de GalNAc unidos mediante un conector bivalente o trivalente ramificado en el extremo 3’, tratándose así el sujeto.

84. El método de la reivindicación 83, en el que todos los nucleótidos de dicha hebra codificante y todos los nucleótidos de dicha hebra no codificante comprenden una modificación.

85. El método de la reivindicación 82 u 83, en el que el sujeto es un ser humano.

86. El método de la reivindicación 85, en el que el ser humano tiene hemocromatosis hereditaria, β-talasemia, o porfiria eritropoyética.

87. El método de la reivindicación 85, en el que el ser humano tiene β-talasemia.

88. El método de la reivindicación 87, en el que la β-talasemia es talasemia mayor.

89. El método de la reivindicación 87, en el que la β-talasemia es talasemia intermedia.

90. El método de la reivindicación 85, en el que el ser humano tiene un trastorno asociado a sobrecarga de hierro.

91. El método de 90, en el que el trastorno asociado a sobrecarga de hierro es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer o ataxia de Friedreich.

92. El método de la reivindicación 82 u 83, en el que el agente de ARNi bicatenario se administra a una dosis de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg.

93. El método de la reivindicación 92, en el que el agente de ARNi bicatenario se administra a una dosis de aproximadamente 0.1 mg/kg, aproximadamente 1.0 mg/kg o aproximadamente 3.0 mg/kg.

94. El método de la reivindicación 92, en el que el agente de ARNi bicatenario se administra a una dosis de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg.

95. El método de la reivindicación 92, en el que el agente de ARNi bicatenario se administra subcutáneamente.

96. El método de la reivindicación 92, en el que el agente de ARNi bicatenario se administra intravenosamente.

97. El método de la reivindicación 92, en el que dicho agente de ARNi se administra en dos o más dosis.

98. El método de la reivindicación 97, en el que dicho agente de ARNi se administra a intervalos seleccionados del grupo que consiste en una vez cada aproximadamente 12 horas, una vez cada aproximadamente 24 horas, una vez cada aproximadamente 48 horas, una vez cada aproximadamente 72 horas y una vez cada aproximadamente 96 horas.

99. El método de la reivindicación 97, en el que dicho agente de ARNi bicatenario se administra una vez a la semana durante hasta 2 semanas, hasta 3 semanas, hasta 4 semanas, hasta 5 semanas o más.

100. El método de la reivindicación 82 u 83, que comprende además administrar un quelante de hierro a dicho sujeto.

101. El método de la reivindicación 100, en el que el quelante de hierro se selecciona del grupo que consiste en deferiprona, deferoxamina y deferasirox.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.

<120> COMPOSICIONES DE ARNi DE TMPRSS6 Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS

<130> 121301-00720

<140> NUEVA SOLICITUD
<141> SIMULTÁNEAMENTE CON LA PRESENTE

<150> 61/912,988
<151> 2013-12-06

<150> 61/826,178
<151> 2013-05-22

<160> 1382

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 3212
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 1
cttgagccag acccagtcca gctctggtgc ctgccctctg gtgcgagctg acctgagatg 60

cacttccctc ctctgtgagc tgtctcggca cccacttgca gtcactgccg cctgatgttg 120

ttactcttcc actccaaaag gatgcccgtg gccgaggccc cccaggtggc tggcgggcag 180

ggggacggag gtgatggcga ggaagcggag ccggagggga tgttcaaggc ctgtgaggac 240

tccaagagaa aagcccgggg ctacctccgc ctggtgcccc tgtttgtgct gctggccctg 300

ctcgtgctgg cttcggcggg ggtgctactc tggtatttcc tagggtacaa ggcggaggtg 360

atggtcagcc aggtgtactc aggcagtctg cgtgtactca atcgccactt ctcccaggat 420

cttacccgcc gggaatctag tgccttccgc agtgaaaccg ccaaagccca gaagatgctc 480

aaggagctca tcaccagcac ccgcctggga acttactaca actccagctc cgtctattcc 540

tttggggagg gacccctcac ctgcttcttc tggttcattc tccaaatccc cgagcaccgc 600

cggctgatgc tgagccccga ggtggtgcag gcactgctgg tggaggagct gctgtccaca 660

gtcaacagct cggctgccgt cccctacagg gccgagtacg aagtggaccc cgagggccta 720

gtgatcctgg aagccagtgt gaaagacata gctgcattga attccacgct gggttgttac 780

cgctacagct acgtgggcca gggccaggtc ctccggctga aggggcctga ccacctggcc 840

tccagctgcc tgtggcacct gcagggcccc aaggacctca tgctcaaact ccggctggag 900

tggacgctgg cagagtgccg ggaccgactg gccatgtatg acgtggccgg gcccctggag 960

aagaggctca tcacctcggt gtacggctgc agccgccagg agcccgtggt ggaggttctg 1020

gcgtcggggg ccatcatggc ggtcgtctgg aagaagggcc tgcacagcta ctacgacccc 1080

ttcgtgctct ccgtgcagcc ggtggtcttc caggcctgtg aagtgaacct gacgctggac 1140

aacaggctcg actcccaggg cgtcctcagc accccgtact tccccagcta ctactcgccc 1200

caaacccact gctcctggca cctcacggtg ccctctctgg actacggctt ggccctctgg 1260

tttgatgcct atgcactgag gaggcagaag tatgatttgc cgtgcaccca gggccagtgg 1320

acgatccaga acaggaggct gtgtggcttg cgcatcctgc agccctacgc cgagaggatc 1380

cccgtggtgg ccacggccgg gatcaccatc aacttcacct cccagatctc cctcaccggg 1440

cccggtgtgc gggtgcacta tggcttgtac aaccagtcgg acccctgccc tggagagttc 1500

ctctgttctg tgaatggact ctgtgtccct gcctgtgatg gggtcaagga ctgccccaac 1560

ggcctggatg agagaaactg cgtttgcaga gccacattcc agtgcaaaga ggacagcaca 1620

tgcatctcac tgcccaaggt ctgtgatggg cagcctgatt gtctcaacgg cagcgacgaa 1680

gagcagtgcc aggaaggggt gccatgtggg acattcacct tccagtgtga ggaccggagc 1740

tgcgtgaaga agcccaaccc gcagtgtgat gggcggcccg actgcaggga cggctcggat 1800

gaggagcact gtgactgtgg cctccagggc ccctccagcc gcattgttgg tggagctgtg 1860

tcctccgagg gtgagtggcc atggcaggcc agcctccagg ttcggggtcg acacatctgt 1920

ggggggggccc tcatcgctga ccgctgggtg ataacagctg cccactgctt ccaggaggac 1980

agcatggcct ccacggtgct gtggaccgtg ttcctgggca aggtgtggca gaactcgcgc 2040

tggcctggag aggtgtcctt caaggtgagc cgcctgctcc tgcacccgta ccacgaagag 2100

gacagccatg actacgacgt ggcgctgctg cagctcgacc acccggtggt gcgctcggcc 2160

gccgtgcgcc ccgtctgcct gcccgcgcgc tcccacttct tcgagcccgg cctgcactgc 2220

tggattacgg gctggggcgc cttgcgcgag ggcggcccca tcagcaacgc tctgcagaaa 2280

gtggatgtgc agttgatccc acaggacctg tgcagcgagg tctatcgcta ccaggtgacg 2340

ccacgcatgc tgtgtgccgg ctaccgcaag ggcaagaagg atgcctgtca gggtgactca 2400

ggtggtccgc tggtgtgcaa ggcactcagt ggccgctggt tcctggcggg gctggtcagc 2460

tggggcctgg gctgtggccg gcctaactac ttcggcgtct acacccgcat cacaggtgtg 2520

atcagctgga tccagcaagt ggtgacctga ggaactgccc ccctgcaaag cagggcccac 2580

ctcctggact cagagagccc agggcaactg ccaagcaggg ggacaagtat tctggcgggg 2640

ggtgggggag agagcaggcc ctgtggtggc aggaggtggc atcttgtctc gtccctgatg 2700

tctgctccag tgatggcagg aggatggaga agtgccagca gctgggggtc aagacgtccc 2760

ctgaggaccc aggcccacac ccagcccttc tgcctcccaa ttctctctcc tccgtcccct 2820

tcctccactg ctgcctaatg caaggcagtg gctcagcagc aagaatgctg gttctacatc 2880

ccgaggagtg tctgaggtgc gccccactct gtacagaggc tgtttgggca gccttgcctc 2940

cagagagcag attccagctt cggaagcccc tggtctaact tgggatctgg gaatggaagg 3000

tgctcccatc ggaggggacc ctcagagccc tggagactgc caggtgggcc tgctgccact 3060

gtaagccaaa aggtggggaa gtcctgactc cagggtcctt gccccacccc tgcctgccac 3120

ctgggccctc acagcccaga ccctcactgg gaggtgagct cagctgccct ttggaataaa 3180

gctgcctgat caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 3212

<210> 2
<211> 3206
<212> ADN
<213> Mus musculus

<400> 2

agtttcattg tcgccctgga cctgacagga gaggcccatg gaacttgggg ccacaggcca 60

caagggacaa gggccagaca ccccagccat ggctccaggc cattgatcca acctaagctg 120

gccagttggg ggtggaaaga ccttggcctg gataaacaga ggcctccagg cctgtgtgca 180

ggcccggcac ctaccttcca ctcttgaaga tgccgagatg tttccagctc ccctgttcta 240

ccaggatgcc caccaccgag gtcccccaag cggctgatgg tcagggcgat gcgggtgatg 300

gagaggaagc tgctgagcca gaggggaagt tcaagccccc aaaaaacacc aagagaaaaa 360

accgggacta cgtccgcttc acgccactgt tgctggtctt ggctgcgctg gtctcagcag 420

gggtcatgct ttggtatttc ctagggtaca aagcggaagt gaccgtaagc caggtgtact 480

ctggcagcct ccgggtgctc aaccgtcatt tctcccagga cctgggccga cgggagtcta 540

ttgctttccg cagtgaatct gccaaagccc agaagatgct ccaagaactg gttgccagca 600

cccgcctggg tacttactac aactctagtt ctgtctactc ctttggggag ggacccctca 660

cctgcttctt ctggtttatc cttgacatcc ctgagtacca gcgactgacc ctgagccctg 720

aagtagtgcg cgagctcctg gtggatgagc tactgtccaa cagctcaacc ctggcttcct 780

ataagaccga atatgaggtg gacccggaag gcctggtgat cctggaagcc agtgtgaacg 840

acatagtcgt actgaattcc acgctgggct gttatcgcta cagctatgtg aacccaggcc 900

aggtcctccc attgaagggg cctgaccagc agaccacaag ctgcctgtgg catctgcaag 960

ggcccgaaga cctcatgatc aaagtgcggc tggagtggac ccgggtcgat tgcagagaca 1020

gggtggcgat gtacgacgca gctgggcccc tggagaagag acttatcacc tcggtctatg 1080

ggtgcagccg ccaggaacct gtgatggagg tgctggcatc gggctccgtc atggccgtgg 1140

tgtggaaaaa gggcatgcat agctactatg acccttтcct gctctcagtg aagtctgtgg 1200

ccttccagga ctgccaggtg aacctgacac tggagggccg gctggacaca cagggcttcc 1260

tccgtacacc ctactacccc agttactact ctcccagtac ccactgctcc tggcatctca 1320

cggtaccctc tctggactac ggcttggcgc tctggttcga tgcctacgca ctgaggaggc 1380

agaagtacaa ccgactgtgt actcagggcc agtggatgat ccagaacagg aggctgtgtg 1440

gcttccgtac cctgcagcca tatgctgaga ggatccccat ggtggcctca gatggtgtca 1500

ccatcaactt cacctcccag atctccctca caggcccggg tgtgcaagtg tactacagct 1560

tgtacaacca atcagacccc tgccctggtg agttcctctg ctctgtgaat ggactgtgtg 1620

tccctgcgtg tgacgggatc aaggactgcc ccaatggcct ggatgagaga aactgtgtct 1680

gcagagccat gttccagtgc caagaggaca gcacgtgcat ttcactgcct agagtctgtg 1740

accggcagcc cgactgtctc aatggcagtg acgaagaaca gtgccaagaa ggagtgccct 1800

gtgggacatt cactttccag tgtgaggacc ggagctgtgt gaagaagccc aacccagagt 1860

gtgacggcca gtcagattgc agagacggct cagatgagca acactgtgac tgtggcctcc 1920

agggcctctc cagccgtatt gtgggcggga ccgtgtcctc cgagggtgag tggccatggc 1980

aggccagcct ccagattcgg ggtcgacaca tctgtggggg ggctctcatc gctgaccgct 2040

gggtcataac ggccgcccac tgcttccagg aggacagcat ggcctccccg aagctgtgga 2100

ccgtgttcct gggaaagatg cggcagaact cgcgctggcc aggcgaggtg tccttcaagg 2160

tgagccgtct gttcctgcac ccgtaccacg aggaggacag ccatgactac gacgtggccc 2220

tgctgcagct cgaccacccc gtggtgtact cggccactgt gcgccccgtc tgcctgcctg 2280

cccgctccca cttctttgag ccaggccagc actgctggat cacaggctgg ggagcccagc 2340

gagagggtgg tccggtgagc aacaccctgc agaaggtgga cgtacagctg gtccctcagg 2400

acctctgcag tgaggcctac cgctaccagg tgtccccacg catgctctgt gctggctacc 2460

gcaagggcaa gaaagatgcc tgccagggtg actctggagg cccactggtt tgcagggagc 2520

ccagtggccg ctggttcctg gcagggttgg ttagctgggg cctgggctgt ggccgaccca 2580

atttctttgg cgtctacacc cgtgtcacac gtgtgatcaa ctggatccag caggtgctga 2640

cctgagggct gttctacaga gctggacctg cctccaggcc aagttcaggg tgtccaccca 2700

gccaggacac aagtattctg gggcaagtga ccctgctaag gcctgtttcc ctcaggccta 2760

ccccagtgac agtacagaga aggatgtcag ctggtggtta ggatgcctcc tgaggtccag 2820

gggccagcct cggctaggtt tcacttctaa ccctttctta ttctagtcct ttcccctccc 2880

tgctcctacc actgttttgg agtggggtct ggcggccatg accttggcct ccgggtctct 2940

gtaggaaaga aagaatcctt ccccttgcaa aagcctcttg ggggaactgc acagagaaag 3000

aaggtgcctc tatcaaggct ctatcagagc ccttgagtct gccaagtggg ctgtactcta 3060

agccaaatca ccgggcagcc tcagctgcag atgcctgctg aagctctgcc tgctacaggg 3120

gcctccctgc cattcactgg aggcccactg tctgttctgg gaataaagca cttgaccaag 3180

ccctgacact gaaaaaaaaa aaaaaa 3206

<210> 3
<211> 2999
<212> ADN
<213> Rattus norvegicus

<400> 3
attgtccgtc ctggacctga caggaggccc atggaacttg gggccacagg ccacgaggga 60

caagggccag acaccccagt catggttcca ggctattgat ccaacctaag ctggccagtt 120

gtgggtggag agaccttggc ctggataaac agaggcctcc aggcctgtgt tcaggcccag 180

cacctacctt ccactcttga agatgccaag atgtttccag ctcccctgtt ctaccaggat 240

gcccaccgct gaggttcccc aagcagctgg tggtcagggt gatggaggtg atggagagga 300

agctgcagag ccagaggggg tgttcaaggc ccccagaaac gccaagagaa aagacaggga 360

ctacgtccgc ttcacaccac tgttgctggt cttggctgcg ttggcttcgg caggagtcat 420

gctctggtat ttcctagggt acaaggcgga agtgaccata agccaggtgt actctggcag 480

cctccgggtg ctcaaccgcc atttttcaca ggacttggcc cgacgggagt ctattgcttt 540

ccgcactgaa actgccaaag cccagaagat gttccaagag ctggttgcca gcacccgctt 600

gggtacttac tacaactcca gttccatcta cgcctttggg gagggacccc ttatctgctt 660

cttctggttc atccttgaca tccccgagta ccagcgactg accctgagcc ctgaggtggt 720

gcgcgagctc ctggtgggtg agctactgtc caacagctca gccttggctt cctataggac 780

cgaatatgag gtggacccgg aaggcctggt gatactagaa gccagcgtga acgacatagt 840

cgtactgaat tccacgctgg gctgttaccg ctacagctac gtgaacccgg gccaggtcct 900

ccggttgagg gggcccgacc agcagaccac tagctgcctg tggcacctgc aggggcccga 960

ggacctcatg ctcaaagtgc agctagagtg gactcgggtt gattgcagag acagggtggc 1020

gatgtacgac gcagctgggc ccctggagaa gagacttatc acctcggtct atgggtgcag 1080

ccgccaggaa cccgtgatgg aggtgctggc gtcgggctct gtcatggccg tggtgtggaa 1140

gaagggcttg catagcttct atgacccttt tctgctctca gtgaagtctg tggccttcca 1200

ggactgccag gtgaacctga ccctggaagg ccggctggat ccacagggct tcctccgtac 1260

accctactac cccagttact actcgcccag tacccactgc tcctggcatc tcacggttcc 1320

ctctctggac tatggcttgg cactctggtt tgacgcctat gcactgagga ggcagaagta 1380

caacctacta tgtactcagg gccagtggat gatccagaac aggaggctat gtggcttccg 1440

taccctgcag ccatatgctg agaggatccc cgtggtggcc tcggatggta tcaccatcaa 1500

cttcacctcc cagatctccc tcacaggccc gggtgtgcaa gtgtactaca gcttgtacaa 1560

ccaatcagac ccctgccctg gagagttcct ctgctctgtg aatggattgt gtgtccctgc 1620

ttgtgacgga atcaaggact gccccaacgg cctggatgag aggaactgtg tctgcagagc 1680

catgttccag tgccaagagg acagcacgtg catctcactg ccgagagtct gtgaccggca 1740

gcccgactgt ctcaatggta gcgacgaaga gcagtgccaa gaaggagtgc cctgtgggac 1800

attcactttc cagtgtgagg accggagctg tgtgaagaag cccaaccccg agtgtgacgg 1860

gcaggcagac tgcagggatg gctcggatga ggagcactgt gactgtggcc tccagggccc 1920

ctccagccgc attgtgggcg gggccatgtc ctcggagggt gagtggccct ggcaggccag 1980

tctccagatt cggggtcgac acatctgtgg gggggctctc atcgctgacc gctgggtcat 2040

aacagccgct cactgcttcc aggaggacag catggcctcc ccgaggctgt ggaccgtgtt 2100

tctgggaaag atgcggcaga attcacgctg gccgggcgag gtgtccttca aggtgagccg 2160

cctgttcctg cacccgtatc atgaggagga cagccatgac tacgacgtgg ccctgctgca 2220

gctggaccac cctgtggtgt actcggccac cgtgcgcccc gtctgcctgc ccgcacgctc 2280

tcacttcttt gagccaggcc agcactgctg gatcacaggc tggggagccc agcgagaggg 2340

tggtcctggt agcagcaccc ttcagaaggt ggatgtgcaa ctgatccctc aggacctgtg 2400

caatgaggcc taccgttacc aggtgacccc acgcatgctc tgtgctggtt atcgcaaggg 2460

caagaaagat gcctgccagg gcgactctgg aggcccactg gtttgcaagg agcccaggtg 2520

accacccagc cagggcacaa gtattctggg gcgagcgacc ctgctaaggc ctgtcccctc 2580

atgcctaccc cagggacagt acagagaagg atgtcagctg gtggttagga tgcctccagg 2640

ggctagcctc agctcggctt cacttccaac cctttcttat tctagtcctt tcccctctcc 2700

cctcctactg ctgttttggg gtggggtctg gtggcaatga tgctggttcc aaggtctgtg 2760

ggaaagtaag attccttccc cttgcaaaag cctctagggg gaactggatc cgagaaagaa 2820

ggtgcctcta tcaaggctct gtcagagccc ttgagactgc caagtagggc cataccgtaa 2880

gccaaatcat ggggcagcct cagctgcggg tgcctgctgt gctctgcctg ctacagggcc 2940

ctccctgcca ttcactggag gcccactgtc tgttccggaa ataaagcagt tggccaagc 2999

<210> 4
<211> 2440
<212> ADN
<213> Macaca mulatta

<400> 4
caggatgcct gtggccaagg ccccccaggt ggctggtggg caggggacg gaggtgatgg 60

cgaggaagcg gagccagagg ggatgttcga ggcccgtgag gactccaaga gaaaagcccg 120

gggctacctc cgcctggcgc ccctgtggct gaccctggtt gtgctgactt cagtgggggt 180

gctactctgg tatttcctag ggtacaaggc ggaggtgacg gtcagccagg tgtactcagg 240

cagcctgcgc gtgctcaatc gccacttctc ccaggatctt acccgccggg aatccagtgc 300

cttccgcagt gaaaccgcca aagcccagaa gatgctcaag gagctcatcg ccagcacccg 360

cctgggaact tattacaact ccagctccgt ctattccttt ggggagggac cgctcacctg 420

cttcttctgg ttcattctcc aaatccccga gcaccgccgg ctgatgctga gccccgaggt 480

ggtgcaggca ctgctggtgg aggagctgct gtccacagtc aacagctcgg cggctgtccc 540

ctacagggcc gagtacgaag tggaccccga gggcctagtg atcctagaag ccagtgtgaa 600

agacatagct gcactgaatt ccacgctggg ttgttaccgc tacagctacg tgggccaggg 660

tcaggtcctc cggctgaagg gacccgacca cctggcctcc agctgcctgt ggcacctgca 720

gggccccgaa gacctcatgc tgaaactccg gctggagtgg acgctggccg agtgccggga 780

ccgactggcc atgtatgacg tggctgggcc cctggagaag aggctcatca cctcggtgta 840

tggctgcagc cgccaggagc ctgtggtgga agtcctggca tcgggggcca tcatggcggt 900

ggtctggaag aagggcctgc acagctacta cgaccccttt atgctctccg tgcagtcggt 960

ggtcttccag gcctgcgagg taaacctgac gctggatgac aggctggact cccagggcgt 1020

cctcagcacc ccgtacttcc ccagctacta ctcgccccga acccactgct cctggcacct 1080

cacggtgccc tctctggact acggcttggc cctctggttt gacgcctacg cactgcggag 1140

gcagaagtat gatttgccgt gcacccaggg ccagtggacg atccagaaca ggaggctgtg 1200

tggcctgcgc atcctgcagc cttacgccga gaggatcccc gtggtggcca cggccggcat 1260

caccatcaat ttcacctccc agatctccct cacagggcct ggtgtgcggg tgcactatgg 1320

cttgtacaac cagtcggacc cctgccctgg agagttcctc tgctctgtga acggactctg 1380

cgtccctgcc tgtgatgggg tcaaggactg ccccaacggc ctggatgaga gaaactgcgt 1440

ttgcagagcc acattccagt gccaagagga cagcacgtgc atctcactgc ttaaggtctg 1500

tgacgggcag cctgactgtc tcaacggcag cgatgaagag cggtgccagg aaggggtgcc 1560

ctgcgggaca ttcaccttcc agtgtgagga ccagagctgc gtgaagaagc ccaacccaca 1620

gtgtgatggg cggcccgact gcagggacgg ctcagacgag cagcactgtg actgtggcct 1680

ccagggcccc tccagtcgca ttgttggtgg ggccgtgtcc tccgagggtg agtggccatg 1740

gcaggccagc ctccaggttc ggggtcgaca catctgtggg ggcgccctca tcgctgaccg 1800

ctgggtgata acagctgccc attgcttcca ggaggacagc atggcctccc cggcgctgtg 1860

gacggtgttc ctgggcaagg tgtggcagaa ctcgcgctgg cctggagagg tgtccttcaa 1920

ggtgagccgc ctactcctgc atccgtatca cgaagaggac agccacgact acgacgtggc 1980

gctgttgcag ctcgaccacc cggtggtgcg ctcggccgcc gtgcgtccag tctgcctgcc 2040

cgcgcgctcc cacttcttcg aacccggcct gcactgctgg atcactggct ggggcgccct 2100

gcgcgaaggc ggccccacca gcaatgctct gcagaaagtg gacgtgcagt tgatcccaca 2160

ggacctgtgc agcgaggcct atcgctacca ggtgacgcca cgcatgctgt gtgccggcta 2220

ccgcaagggc aagaaggatg cctgccaggg tgactcgggt ggtccgctgg tatgcaaggc 2280

actcagtggc cgctggttcc tggcagggct ggtcagctgg ggcctgggct gtggccggcc 2340

taactacttc ggcgtctaca cccgcatcac aggtgtgatc ggctggatcc agcaagtggt 2400

gacctgagga actgcccccc tgcagagcag gtcccacctc 2440

<210> 5
<211> 3188
<212> ADN
<213> Macaca mulatta

<400> 5
cttgagccac acccagtcca gctctggtgc ctgccctctg gggtgagctg ccttgagatg 60

cacttcgctc ctctgtgaac tgtctcggca cccacttccg gtcactgccg cctgatgttg 120

ttactcttcc actctgaaag gatgcctgtg gccaaggccc cccaggtggc tggtgggcag 180

ggggacggag gtgatggcga ggaagcggag ccagagggga tgttcgaggc ccgtgaggac 240

tccaagagaa aagcccgggg ctacctccgc ctggcgcccc tgtggctgac cctggttgtg 300

ctgacttcag tgggggtgct actctggtat ttcctagggt acaaggcgga ggtgacggtc 360

agccaggtgt actcaggcag cctgcgcgtg ctcaatcgcc acttctccca ggatcttacc 420

cgccgggaat ccagtgcctt ccgcagtgaa accgccaaag cccagaagat gctcaaggag 480

ctcatcgcca gcacccgcct gggaacttat tacaactcca gctccgtcta ttcctttggg 540

gagggaccgc tcacctgctt cttctggttc attctccaaa tccccgagca ccgccggctg 600

atgctgagcc ccgaggtggt gcaggcactg ctggtggagg agctgctgtc cacagtcaac 660

agctcggcgg ctgtccccta cagggccgag tacgaagtgg accccgaggg cctagtgatc 720

ctagaagcca gtgtgaaaga catagctgca ctgaattcca cgctgggttg ttaccgctac 780

agctacgtgg gccagggtca ggtcctccgg ctgaagggac ccgaccacct ggcctccagc 840

tgcctgtggc acctgcaggg ccccgaagac ctcatgctga aactccggct ggagtggacg 900

ctggccgagt gccgggaccg actggccatg tatgacgtgg ctgggcccct ggagaagagg 960

ctcatcacct cggtgtatgg ctgcagccgc caggagcctg tggtggaagt cctggcatcg 1020

ggggccatca tggcggtggt ctggaagaag ggcctgcaca gctactacga ccccttttatg 1080

ctctccgtgc agtcggtggt cttccaggcc tgcgaggtaa acctgacgct ggatgacagg 1140

ctggactccc agggcgtcct cagcaccccg tacttcccca gctactactc gccccgaacc 1200

cactgctcct ggcacctcac ggtgccctct ctggactacg gcttggccct ctggtttgac 1260

gcctacgcac tgcggaggca gaagtatgat ttgccgtgca cccagggcca gtggacgatc 1320

cagaacagga ggctgtgtgg cctgcgcatc ctgcagcctt acgccgagag gatccccgtg 1380

gtggccacgg ccggcatcac catcaatttc acctcccaga tctccctcac agggcctggt 1440

gtgcgggtgc actatggctt gtacaaccag tcggacccct gccctggaga gttcctctgc 1500

tctgtgaacg gactctgcgt ccctgcctgt gatggggtca aggactgccc caacggcctg 1560

gatgagagaa actgcgtttg cagagccaca ttccagtgcc aagaggacag cacgtgcatc 1620

tcactgctta aggtctgtga cgggcagcct gactgtctca acggcagcga tgaagagcgg 1680

tgccaggaag gggtgccctg cgggacattc accttccagt gtgaggacca gagctgcgtg 1740

aagaagccca acccacagtg tgatgggcgg cccgactgca gggacggctc agacgagcag 1800

cactgtgact gtggcctcca gggcccctcc agtcgcattg ttggtggggc cgtgtcctcc 1860

gagggtgagt ggccatggca ggccagcctc caggttcggg gtcgacacat ctgtgggggc 1920

gccctcatcg ctgaccgctg ggtgataaca gctgcccatt gcttccagga ggacagcatg 1980

gcctccccgg cgctgtggac ggtgttcctg ggcaaggtgt ggcagaactc gcgctggcct 2040

ggagaggtgt ccttcaaggt gagccgccta ctcctgcatc cgtatcacga agaggacagc 2100

cacgactacg acgtggcgct gttgcagctc gaccacccgg tggtgcgctc ggccgccgtg 2160

cgtccagtct gcctgcccgc gcgctcccac ttcttcgaac ccggcctgca ctgctggatc 2220

actggctggg gcgccctgcg cgaaggcggc cccaccagca atgctctgca gaaagtggac 2280

gtgcagttga tcccacagga cctgtgcagc gaggcctatc gctaccaggt gacgccacgc 2340

atgctgtgtg ccggctaccg caagggcaag aaggatgcct gccagggtga ctcgggtggt 2400

ccgctggtat gcaaggcact cagtggccgc tggttcctgg cagggctggt cagctggggc 2460

ctgggctgtg gccggcctaa ctacttcggc gtctacaccc gcatcacagg tgtgatcggc 2520

tggatccagc aagtggtgac ctgaggaact gccccccctgc agagcaggtc ccacctcttg 2580

gactcagaga gcccagggca attgccaagc aggggggacaa gtattctggg gggaggggggg
2640

cgcgagcagg ccctgtggtg gcaggaggtg gcatcttgtc ttgtccctga tgtctgctcc 2700

agtgatggca ggaggatgga ggagtgccag cagctggggg tcaagacgtc ccctagggac 2760

ccaggcccac acccagccct tctgcctccc gattctctct cctctgtccc cttcctccac 2820

tgctgcctat tgcaaggaag tggctcagca gcaagaatgc tggctctacg tccccaggag 2880

tgtctgagct gtgccccact ctgtacagag gctgcttggg cagccttgcc tctagagagc 2940

agatgccagc ttcggaagcc cctggtctaa cttgggatct gggaatggaa ggtgccccca 3000

taggagggga ccctcacagc cccggggact gccaggtggg ccggctgcca ccgtaagcca 3060

aaaaaggtgg ggaagccctg actccaaggt ccttgcccca cccctgcctg ccacctggcc 3120

cctcacagcc cagaccctca ccggcaggtg agctcagctg ccctttggaa taaagctgcc 3180

tgatccaa 3188

<210> 6
<211> 3212
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 6
ttttttttttt ttttttttttt tgatcaggca gctttattcc aaagggcagc tgagctcacc 60

tcccagtgag ggtctgggct gtgagggccc aggtggcagg caggggtggg gcaaggaccc 120

tggagtcagg acttccccac cttttggctt acagtggcag caggcccacc tggcagtctc 180

cagggctctg agggtcccct ccgatgggag caccttccat tcccagatcc caagttagac 240

caggggcttc cgaagctgga atctgctctc tggaggcaag gctgcccaaa cagcctctgt 300

acagagtggg gcgcacctca gacactcctc gggatgtaga accagcattc ttgctgctga 360

gccactgcct tgcattaggc agcagtggag gaaggggacg gaggagagag aattgggagg 420

cagaagggct gggtgtgggc ctgggtcctc aggggacgtc ttgaccccca gctgctggca 480

cttctccatc ctcctgccat cactggagca gacatcaggg acgagacaag atgccacctc 540

ctgccaccac agggcctgct ctctccccca ccccccgcca gaatacttgt ccccctgctt 600

ggcagttgcc ctgggctctc tgagtccagg aggtgggccc tgctttgcag gggggcagtt 660

cctcaggtca ccacttgctg gatccagctg atcacacctg tgatgcgggt gtagacgccg 720

aagtagttag gccggccaca gcccaggccc cagctgacca gccccgccag gaaccagcgg 780

ccactgagtg ccttgcacac cagcggacca cctgagtcac cctgacaggc atccttcttg 840

cccttgcggt agccggcaca cagcatgcgt ggcgtcacct ggtagcgata gacctcgctg 900

cacaggtcct gtgggatcaa ctgcacatcc actttctgca gagcgttgct gatggggccg 960

ccctcgcgca aggcgcccca gcccgtaatc cagcagtgca ggccgggctc gaagaagtgg 1020

gagcgcgcgg gcaggcagac ggggcgcacg gcggccgagc gcaccaccgg gtggtcgagc 1080

tgcagcagcg ccacgtcgta gtcatggctg tcctcttcgt ggtacgggtg caggagcagg 1140

cggctcacct tgaaggacac ctctccaggc cagcgcgagt tctgccacac cttgcccagg 1200

aacacggtcc acagcaccgt ggaggccatg ctgtcctcct ggaagcagtg ggcagctgtt 1260

atcacccagc ggtcagcgat gagggccccc ccacagatgt gtcgaccccg aacctggagg 1320

ctggcctgcc atggccactc accctcggag gacacagctc caccaacaat gcggctggag 1380

gggccctgga ggccacagtc acagtgctcc tcatccgagc cgtccctgca gtcgggccgc 1440

ccatcacact gcgggttggg cttcttcacg cagctccggt cctcacactg gaaggtgaat 1500

gtcccacatg gcaccccttc ctggcactgc tcttcgtcgc tgccgttgag acaatcaggc 1560

tgcccatcac agaccttggg cagtgagatg catgtgctgt cctctttgca ctggaatgtg 1620

gctctgcaaa cgcagtttct ctcatccagg ccgttggggc agtccttgac cccatcacag 1680

gcagggacac agagtccatt cacagaacag aggaactctc cagggcaggg gtccgactgg 1740

ttgtacaagc catagtgcac ccgcacaccg ggcccggtga gggagatctg ggaggtgaag 1800

ttgatggtga tcccggccgt ggccaccacg gggatcctct cggcgtaggg ctgcaggatg 1860

cgcaagccac acagcctcct gttctggatc gtccactggc cctgggtgca cggcaaatca 1920

tacttctgcc tcctcagtgc ataggcatca aaccagaggg ccaagccgta gtccagagag 1980

ggcaccgtga ggtgccagga gcagtgggtt tggggcgagt agtagctggg gaagtacggg 2040

gtgctgagga cgccctggga gtcgagcctg ttgtccagcg tcaggttcac ttcacaggcc 2100

tggaagacca ccggctgcac ggagagcacg aaggggtcgt agtagctgtg caggcccttc 2160

ttccagacga ccgccatgat ggcccccgac gccagaacct ccaccacggg ctcctggcgg 2220

ctgcagccgt acaccgaggt gatgagcctc ttctccaggg gcccggccac gtcatacatg 2280

gccagtcggt cccggcactc tgccagcgtc cactccagcc ggagtttgag catgaggtcc 2340

ttggggccct gcaggtgcca caggcagctg gaggccaggt ggtcaggccc cttcagccgg 2400

aggacctggc cctggcccac gtagctgtag cggtaacaac ccagcgtgga attcaatgca 2460

gctatgtctt tcacactggc ttccaggatc actaggccct cggggtccac ttcgtactcg 2520

gccctgtagg ggacggcagc cgagctgttg actgtggaca gcagctcctc caccagcagt 2580

gcctgcacca cctcggggct cagcatcagc cggcggtgct cggggatttg gagaatgaac 2640

cagaagaagc aggtgagggg tccctcccca aaggaataga cggagctgga gttgtagtaa 2700

gttcccaggc gggtgctggt gatgagctcc ttgagcatct tctgggcttt ggcggtttca 2760

ctgcggaagg cactagattc ccggcgggta agatcctggg agaagtggcg attgagtaca 2820

cgcagactgc ctgagtacac ctggctgacc atcacctccg ccttgtaccc taggaaatac 2880

cagagtagca cccccgccga agccagcacg agcagggcca gcagcacaaa caggggcacc 2940

aggcggaggt agccccgggc ttttctcttg gagtcctcac aggccttgaa catcccctcc 3000

ggctccgctt cctcgccatc acctccgtcc ccctgcccgc cagccacctg gggggcctcg 3060

gccacgggca tccttttgga gtggaagagt aacaacatca ggcggcagtg actgcaagtg 3120

ggtgccgaga cagctcacag aggagggaag tgcatctcag gtcagctcgc accagagggc 3180

aggcaccaga gctggactgg gtctggctca ag 3212

<210> 7
<211> 3206
<212> ADN
<213> Mus musculus

<400> 7
ttttttttttt tttttcagtg tcagggcttg gtcaagtgct ttattcccag aacagacagt 60

gggcctccag tgaatggcag ggaggcccct gtagcaggca gagcttcagc aggcatctgc 120

agctgaggct gcccggtgat ttggcttaga gtacagccca cttggcagac tcaagggctc 180

tgatagagcc ttgatagagg caccttcttt ctctgtgcag ttcccccaag aggcttttgc 240

aaggggaagg attctttctt tcctacagag acccggaggc caaggtcatg gccgccagac 300

cccactccaa aacagtggta ggagcaggga ggggaaagga ctagaataag aaagggttag 360

aagtgaaacc tagccgaggc tggcccctgg acctcaggag gcatcctaac caccagctga 420

catccttctc tgtactgtca ctggggtagg cctgagggaa acaggcctta gcagggtcac 480

ttgccccaga atacttgtgt cctggctggg tggacaccct gaacttggcc tggaggcagg 540

tccagctctg tagaacagcc ctcaggtcag cacctgctgg atccagttga tcacacgtgt 600

gacacgggtg tagacgccaa agaaattggg tcggccacag cccaggcccc agctaaccaa 660

ccctgccagg aaccagcggc cactgggctc cctgcaaacc agtgggcctc cagagtcacc 720

ctggcaggca tctttcttgc ccttgcggta gccagcacag agcatgcgtg gggacacctg 780

gtagcggtag gcctcactgc agaggtcctg agggaccagc tgtacgtcca ccttctgcag 840

ggtgttgctc accggaccac cctctcgctg ggctccccag cctgtgatcc agcagtgctg 900

gcctggctca aagaagtggg agcgggcagg caggcagacg gggcgcacag tggccgagta 960

caccacgggg tggtcgagct gcagcagggc cacgtcgtag tcatggctgt cctcctcgtg 1020

gtacgggtgc aggaacagac ggctcacctt gaaggacacc tcgcctggcc agcgcgagtt 1080

ctgccgcatc tttcccagga acacggtcca cagcttcggg gaggccatgc tgtcctcctg 1140

gaagcagtgg gcggccgtta tgacccagcg gtcagcgatg agagcccccc cacagatgtg 1200

tcgaccccga atctggaggc tggcctgcca tggccactca ccctcggagg acacggtccc 1260

gcccacaata cggctggaga ggccctggag gccacagtca cagtgttgct catctgagcc 1320

gtctctgcaa tctgactggc cgtcacactc tgggttgggc ttcttcacac agctccggtc 1380

ctcacactgg aaagtgaatg tcccacaggg cactccttct tggcactgtt cttcgtcact 1440

gccattgaga cagtcgggct gccggtcaca gactctaggc agtgaaatgc acgtgctgtc 1500

ctcttggcac tggaacatgg ctctgcagac acagtttctc tcatccaggc cattggggca 1560

gtccttgatc ccgtcacacg cagggacaca cagtccattc acagagcaga ggaactcacc 1620

agggcagggg tctgattggt tgtacaagct gtagtacact tgcacacccg ggcctgtgag 1680

ggagatctgg gaggtgaagt tgatggtgac accatctgag gccaccatgg ggatcctctc 1740

agcatatggc tgcagggtac ggaagccaca cagcctcctg ttctggatca tccactggcc 1800

ctgagtacac agtcggttgt acttctgcct cctcagtgcg taggcatcga accagagcgc 1860

caagccgtag tccagagagg gtaccgtgag atgccaggag cagtgggtac tgggagagta 1920

gtaactgggg tagtagggtg tacggaggaa gccctgtgtg tccagccggc cctccagtgt 1980

caggttcacc tggcagtcct ggaaggccac agacttcact gagagcagga aagggtcata 2040

gtagctatgc atgccctttt tccacaccac ggccatgacg gagcccgatg ccagcacctc 2100

catcacaggt tcctggcggc tgcacccata gaccgaggtg ataagtctct tctccagggg 2160

cccagctgcg tcgtacatcg ccaccctgtc tctgcaatcg acccgggtcc actccagccg 2220

cactttgatc atgaggtctt cgggcccttg cagatgccac aggcagcttg tggtctgctg 2280

gtcaggcccc ttcaatggga ggacctggcc tgggttcaca tagctgtagc gataacagcc 2340

cagcgtggaa ttcagtacga ctatgtcgtt cacactggct tccaggatca ccaggccttc 2400

cgggtccacc tcatattcgg tcttatagga agccagggtt gagctgttgg acagtagctc 2460

atccaccagg agctcgcgca ctacttcagg gctcagggtc agtcgctggt actcagggat 2520

gtcaaggata aaccagaaga agcaggtgag gggtccctcc ccaaaggagt agacagaact 2580

agagttgtag taagtaccca ggcgggtgct ggcaaccagt tcttggagca tcttctgggc 2640

tttggcagat tcactgcgga aagcaataga ctcccgtcgg cccaggtcct gggagaaatg 2700

acggttgagc acccggaggc tgccagagta cacctggctt acggtcactt ccgctttgta 2760

ccctaggaaa taccaaagca tgacccctgc tgagaccagc gcagccaaga ccagcaacag 2820

tggcgtgaag cggacgtagt cccggttttt tctcttggtg ttttttgggg gcttgaactt 2880

cccctctggc tcagcagctt cctctccatc acccgcatcg ccctgaccat cagccgcttg 2940

ggggacctcg gtggtgggca tcctggtaga acaggggagc tggaaacatc tcggcatctt 3000

caagagtgga aggtaggtgc cgggcctgca cacaggcctg gaggcctctg tttatccagg 3060

ccaaggtctt tccaccccca actggccagc ttaggttgga tcaatggcct ggagccatgg 3120

ctggggtgtc tggcccttgt cccttgtggc ctgtggcccc aagttccatg ggcctctcct 3180

gtcaggtcca gggcgacaat gaaact 3206

<210> 8
<211> 2999
<212> ADN
<213> Rattus norvegicus

<400> 8
gcttggccaa ctgctttatt tccggaacag acagtgggcc tccagtgaat ggcagggagg 60

gccctgtagc aggcagagca cagcaggcac ccgcagctga ggctgcccca tgatttggct 120

tacggtatgg ccctacttgg cagtctcaag ggctctgaca gagccttgat agaggcacct 180

tctttctcgg atccagttcc ccctagaggc ttttgcaagg ggaaggaatc ttactttccc 240

acagaccttg gaaccagcat cattgccacc agaccccacc ccaaaacagc agtaggaggg 300

gagaggggaa aggactagaa taagaaaggg ttggaagtga agccgagctg aggctagccc 360

ctggaggcat cctaaccacc agctgacatc cttctctgta ctgtccctgg ggtaggcatg 420

aggggacagg ccttagcagg gtcgctcgcc ccagaatact tgtgccctgg ctgggtggtc 480

acctgggctc cttgcaaacc agtgggcctc cagagtcgcc ctggcaggca tctttcttgc 540

ccttgcgata accagcacag agcatgcgtg gggtcacctg gtaacggtag gcctcattgc 600

acaggtcctg agggatcagt tgcacatcca ccttctgaag ggtgctgcta ccaggaccac 660

cctctcgctg ggctccccag cctgtgatcc agcagtgctg gcctggctca aagaagtgag 720

agcgtgcggg caggcagacg gggcgcacgg tggccgagta caccacaggg tggtccagct 780

gcagcagggc cacgtcgtag tcatggctgt cctcctcatg atacgggtgc aggaacaggc 840

ggctcacctt gaaggacacc tcgcccggcc agcgtgaatt ctgccgcatc tttcccagaa 900

acacggtcca cagcctcggg gaggccatgc tgtcctcctg gaagcagtga gcggctgtta 960

tgacccagcg gtcagcgatg agagcccccc cacagatgtg tcgaccccga atctggagac 1020

tggcctgcca gggccactca ccctccgagg acatggcccc gcccacaatg cggctggagg 1080

ggccctggag gccacagtca cagtgctcct catccgagcc atccctgcag tctgcctgcc 1140

cgtcacactc ggggttgggc ttcttcacac agctccggtc ctcacactgg aaagtgaatg 1200

tcccacaggg cactccttct tggcactgct cttcgtcgct accattgaga cagtcgggct 1260

gccggtcaca gactctcggc agtgagatgc acgtgctgtc ctcttggcac tggaacatgg 1320

ctctgcagac acagttcctc tcatccaggc cgttggggca gtccttgatt ccgtcacaag 1380

cagggacaca caatccattc acagagcaga ggaactctcc agggcagggg tctgattggt 1440

tgtacaagct gtagtacact tgcacacccg ggcctgtgag ggagatctgg gaggtgaagt 1500

tgatggtgat accatccgag gccaccacgg ggatcctctc agcatatggc tgcagggtac 1560

ggaagccaca tagcctcctg ttctggatca tccactggcc ctgagtacat agtaggttgt 1620

acttctgcct cctcagtgca taggcgtcaa accagagtgc caagccatag tccagagagg 1680

gaaccgtgag atgccaggag cagtgggtac tgggcgagta gtaactgggg tagtagggtg 1740

tacggaggaa gccctgtgga tccagccggc cttccagggt caggttcacc tggcagtcct 1800

ggaaggccac agacttcact gagagcagaa aagggtcata gaagctatgc aagcccttct 1860

tccacaccac ggccatgaca gagcccgacg ccagcacctc catcacgggt tcctggcggc 1920

tgcacccata gaccgaggtg ataagtctct tctccagggg cccagctgcg tcgtacatcg 1980

ccaccctgtc tctgcaatca acccgagtcc actctagctg cactttgagc atgaggtcct 2040

cgggcccctg caggtgccac aggcagctag tggtctgctg gtcgggcccc ctcaaccgga 2100

ggacctggcc cgggttcacg tagctgtagc ggtaacagcc cagcgtggaa ttcagtacga 2160

ctatgtcgtt cacgctggct tctagtatca ccaggccttc cgggtccacc tcatattcgg 2220

tcctatagga agccaaggct gagctgttgg acagtagctc acccaccagg agctcgcgca 2280

ccacctcagg gctcagggtc agtcgctggt actcggggat gtcaaggatg aaccagaaga 2340

agcagataag gggtccctcc ccaaaggcgt agatggaact ggagttgtag taagtaccca 2400

agcgggtgct ggcaaccagc tcttggaaca tcttctgggc tttggcagtt tcagtgcgga 2460

aagcaataga ctcccgtcgg gccaagtcct gtgaaaaatg gcggttgagc acccggaggc 2520

tgccagagta cacctggctt atggtcactt ccgccttgta ccctaggaaa taccagagca 2580

tgactcctgc cgaagccaac gcagccaaga ccagcaacag tggtgtgaag cggacgtagt 2640

ccctgtcttt tctcttggcg tttctggggg ccttgaacac cccctctggc tctgcagctt 2700

cctctccatc acctccatca ccctgaccac cagctgcttg gggaacctca gcggtgggca 2760

tcctggtaga acaggggagc tggaaacatc ttggcatctt caagagtgga aggtaggtgc 2820

tgggcctgaa cacaggcctg gaggcctctg tttatccagg ccaaggtctc tccacccaca 2880

actggccagc ttaggttgga tcaatagcct ggaaccatga ctggggtgtc tggcccttgt 2940

ccctcgtggc ctgtggcccc aagttccatg ggcctcctgt caggtccagg acggacaat 2999

<210> 9
<211> 2440

<212> ADN
<213> Macaca mulatta

<400> 9
gaggtgggac ctgctctgca ggggggcagt tcctcaggtc accacttgct ggatccagcc 60

gatcacacct gtgatgcggg tgtagacgcc gaagtagtta ggccggccac agcccaggcc 120

ccagctgacc agccctgcca ggaaccagcg gccactgagt gccttgcata ccagcggacc 180

acccgagtca ccctggcagg catccttctt gcccttgcgg tagccggcac acagcatgcg 240

tggcgtcacc tggtagcgat aggcctcgct gcacaggtcc tgtgggatca actgcacgtc 300

cactttctgc agagcattgc tggtggggcc gccttcgcgc agggcgcccc agccagtgat 360

ccagcagtgc aggccgggtt cgaagaagtg ggagcgcgcg ggcaggcaga ctggacgcac 420

ggcggccgag cgcaccaccg ggtggtcgag ctgcaacagc gccacgtcgt agtcgtggct 480

gtcctcttcg tgatacggat gcaggagtag gcggctcacc ttgaaggaca cctctccagg 540

ccagcgcgag ttctgccaca ccttgcccag gaacaccgtc cacagcgccg gggaggccat 600

gctgtcctcc tggaagcaat gggcagctgt tatcacccag cggtcagcga tgagggcgcc 660

cccacagatg tgtcgacccc gaacctggag gctggcctgc catggccact caccctcgga 720

ggacacggcc ccaccaacaa tgcgactgga ggggccctgg aggccacagt cacagtgctg 780

ctcgtctgag ccgtccctgc agtcgggccg cccatcacac tgtgggttgg gcttcttcac 840

gcagctctgg tcctcacact ggaaggtgaa tgtcccgcag ggcacccctt cctggcaccg 900

ctcttcatcg ctgccgttga gacagtcagg ctgcccgtca cagaccttaa gcagtgagat 960

gcacgtgctg tcctcttggc actggaatgt ggctctgcaa acgcagtttc tctcatccag 1020

gccgttgggg cagtccttga ccccatcaca ggcagggacg cagagtccgt tcacagagca 1080

gaggaactct ccagggcagg ggtccgactg gttgtacaag ccatagtgca cccgcacacc 1140

aggccctgtg agggagatct gggaggtgaa attgatggtg atgccggccg tggccaccac 1200

ggggatcctc tcggcgtaag gctgcaggat gcgcaggcca cacagcctcc tgttctggat 1260

cgtccactgg ccctgggtgc acggcaaatc atacttctgc ctccgcagtg cgtaggcgtc 1320

aaaccagagg gccaagccgt agtccagaga gggcaccgtg aggtgccagg agcagtgggt 1380

tcggggcgag tagtagctgg ggaagtacgg ggtgctgagg acgccctggg agtccagcct 1440

gtcatccagc gtcaggttta cctcgcaggc ctggaagacc accgactgca cggagagcat 1500

aaaggggtcg tagtagctgt gcaggccctt cttccagacc accgccatga tggcccccga 1560

tgccaggact tccaccacag gctcctggcg gctgcagcca tacaccgagg tgatgagcct 1620

cttctccagg ggcccagcca cgtcatacat ggccagtcgg tcccggcact cggccagcgt 1680

ccactccagc cggagtttca gcatgaggtc ttcggggccc tgcaggtgcc acaggcagct 1740

ggaggccagg tggtcgggtc ccttcagccg gaggacctga ccctggccca cgtagctgta 1800

gcggtaacaa cccagcgtgg aattcagtgc agctatgtct ttcacactgg cttctaggat 1860

cactaggccc tcggggtcca cttcgtactc ggccctgtag gggacagccg ccgagctgtt 1920

gactgtggac agcagctcct ccaccagcag tgcctgcacc acctcggggc tcagcatcag 1980

ccggcggtgc tcggggattt ggagaatgaa ccagaagaag caggtgagcg gtccctcccc 2040

aaaggaatag acggagctgg agttgtaata agttcccagg cgggtgctgg cgatgagctc 2100

cttgagcatc ttctgggctt tggcggtttc actgcggaag gcactggatt cccggcgggt 2160

aagatcctgg gagaagtggc gattgagcac gcgcaggctg cctgagtaca cctggctgac 2220

cgtcacctcc gccttgtacc ctaggaaata ccagagtagc acccccactg aagtcagcac 2280

aaccagggtc agccacaggg gcgccaggcg gaggtagccc cgggcttttc tcttggagtc 2340

ctcacgggcc tcgaacatcc cctctggctc cgcttcctcg ccatcacctc cgtccccctg 2400

cccaccagcc acctgggggg ccttggccac aggcatcctg 2440

<210> 10
<211> 3188
<212> ADN
<213> Macaca mulatta

<400> 10
ttggatcagg cagctttatt ccaaagggca gctgagctca cctgccggtg agggtctggg 60

ctgtgagggg ccaggtggca ggcaggggtg gggcaaggac cttggagtca gggcttcccc 120

acctttttttg gcttacggtg gcagccggcc cacctggcag tccccggggc tgtgagggtc 180

ccctcctatg ggggcacctt ccattcccag atcccaagtt agaccagggg cttccgaagc 240

tggcatctgc tctctagagg caaggctgcc caagcagcct ctgtacagag tggggcacag 300

ctcagacact cctggggacg tagagccagc attcttgctg ctgagccact tccttgcaat 360

aggcagcagt ggaggaaggg gacagaggag agagaatcgg gaggcagaag ggctgggtgt 420

gggcctgggt ccctagggga cgtcttgacc cccagctgct ggcactcctc catcctcctg 480

ccatcactgg agcagacatc agggacaaga caagatgcca cctcctgcca ccacagggcc 540

tgctcgcgcc cccctccccc cagaatactt gtccccctgc ttggcaattg ccctgggctc 600

tctgagtcca agaggtggga cctgctctgc agggggggcag ttcctcaggt caccacttgc 660

tggatccagc cgatcacacc tgtgatgcgg gtgtagacgc cgaagtagtt aggccggcca 720

cagcccaggc cccagctgac cagccctgcc aggaaccagc ggccactgag tgccttgcat 780

accagcggac cacccgagtc accctggcag gcatccttct tgcccttgcg gtagccggca 840

cacagcatgc gtggcgtcac ctggtagcga taggcctcgc tgcacaggtc ctgtgggatc 900

aactgcacgt ccactttctg cagagcattg ctggtggggc cgccttcgcg cagggcgccc 960

cagccagtga tccagcagtg caggccgggt tcgaagaagt gggagcgcgc gggcaggcag 1020

actggacgca cggcggccga gcgcaccacc gggtggtcga gctgcaacag cgccacgtcg 1080

tagtcgtggc tgtcctcttc gtgatacgga tgcaggagta ggcggctcac cttgaaggac 1140

acctctccag gccagcgcga gttctgccac accttgccca ggaacaccgt ccacagcgcc 1200

ggggaggcca tgctgtcctc ctggaagcaa tgggcagctg ttatcaccca gcggtcagcg 1260

atgagggcgc ccccacagat gtgtcgaccc cgaacctgga ggctggcctg ccatggccac 1320

tcaccctcgg aggacacggc cccaccaaca atgcgactgg aggggccctg gaggccacag 1380

tcacagtgct gctcgtctga gccgtccctg cagtcgggcc gcccatcaca ctgtgggttg 1440

ggcttcttca cgcagctctg gtcctcacac tggaaggtga atgtcccgca gggcacccct 1500

tcctggcacc gctcttcatc gctgccgttg agacagtcag gctgcccgtc acagacctta 1560

agcagtgaga tgcacgtgct gtcctcttgg cactggaatg tggctctgca aacgcagttt 1620

ctctcatcca ggccgttggg gcagtccttg accccatcac aggcagggac gcagagtccg 1680

ttcacagagc agaggaactc tccagggcag gggtccgact ggttgtacaa gccatagtgc 1740

acccgcacac caggccctgt gagggagatc tgggaggtga aattgatggt gatgccggcc 1800

gtggccacca cggggatcct ctcggcgtaa ggctgcagga tgcgcaggcc acacagcctc 1860

ctgttctgga tcgtccactg gccctgggtg cacggcaaat catacttctg cctccgcagt 1920

gcgtaggcgt caaaccagag ggccaagccg tagtccagag agggcaccgt gaggtgccag 1980

gagcagtggg ttcggggcga gtagtagctg gggaagtacg gggtgctgag gacgccctgg 2040

gagtccagcc tgtcatccag cgtcaggttt acctcgcagg cctggaagac caccgactgc 2100

acggagagca taaaggggtc gtagtagctg tgcaggccct tcttccagac caccgccatg 2160

atggcccccg atgccaggac ttccaccaca ggctcctggc ggctgcagcc atacaccgag 2220

gtgatgagcc tcttctccag gggcccagcc acgtcataca tggccagtcg gtcccggcac 2280

tcggccagcg tccactccag ccggagtttc agcatgaggt cttcggggcc ctgcaggtgc 2340

cacaggcagc tggaggccag gtggtcgggt cccttcagcc ggaggacctg accctggccc 2400

acgtagctgt agcggtaaca acccagcgtg gaattcagtg cagctatgtc tttcacactg 2460

gcttctagga tcactaggcc ctcggggtcc acttcgtact cggccctgta ggggacagcc 2520

gccgagctgt tgactgtgga cagcagctcc tccaccagca gtgcctgcac cacctcgggg 2580

ctcagcatca gccggcggtg ctcggggatt tggagaatga accagaagaa gcaggtgagc 2640

ggtccctccc caaaggaata gacggagctg gagttgtaat aagttcccag gcgggtgctg 2700

gcgatgagct ccttgagcat cttctgggct ttggcggttt cactgcggaa ggcactggat 2760

tcccggcggg taagatcctg ggagaagtgg cgattgagca cgcgcaggct gcctgagtac 2820

acctggctga ccgtcacctc cgccttgtac cctaggaaat accagagtag cacccccact 2880

gaagtcagca caaccagggt cagccacagg ggcgccaggc ggaggtagcc ccgggctttt 2940

ctcttggagt cctcacgggc ctcgaacatc ccctctggct ccgcttcctc gccatcacct 3000

ccgtcccccc gcccaccagc cacctggggg gccttggcca caggcatcct ttcagagtgg 3060

aagagtaaca acatcaggcg gcagtgaccg gaagtgggtg ccgagacagt tcacagagga 3120

gcgaagtgca tctcaaggca gctcacccca gagggcaggc accagagctg gactgggtgt 3180

ggctcaag 3188

<210> 11
<211> 16
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de desconocido: Péptido de translocación de la membrana hidrófoba a modo de ejemplo"

<400> 11
Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de desconocido: Péptido análogo a RFGF"

<400> 12
Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro
1 5 10

<210> 13
<211> 13
<212> PRT
<213> Virus de la inmunodeficiencia humana

<400> 13

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1 5 10

<210> 14
<211> 16
<212> PRT
<213> Drosophila sp.

<400> 14
Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 15
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 15
cuuacgcuga guacuucgat t 21

<210> 16
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido

sintético”

<400> 16
ucgaaguacu cagcguaagt t 21

<210> 17
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 17
uggccuggag agguguccuu c 21

<210> 18
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 18
ggggugcuac ucugguauuu c 21

<210> 19
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 19
caacggccug gaugagagaa a 21

<210> 20
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 20
aucgccacuu cucccaggau c 21

<210> 21
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 21
gguggcagga gguggcaucu u 21

<210> 22
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 22
gaccgacugg ccauguauga c 21

<210> 23
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 23
ggugugcggg ugcacuaugg c 21

<210> 24
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 24
ggccuggaug agagaaacug c 21

<210> 25
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 25
cucugguauu uccuagggua c 21

<210> 26
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 26
gccccugguc uaacuuggga u 21

<210> 27
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 27
gaggcagaag uaugauuugc c 21

<210> 28
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 28
aagccagugu gaaagacaua g 21

<210> 29
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 29
gccgggaccg acuggccaug u 21

<210> 30
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 30
cuccagguuc ggggucgaca c 21

<210> 31
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 31
agccccuggu cuaacuuggg a 21

<210> 32
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 32
ucgccacuuc ucccaggauc u 21

<210> 33
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 33
acucugguau uuccuagggu a 21

<210> 34
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 34
ucgcugaccg cugggugaua a 21

<210> 35
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 35
gccccaacgg ccuggaugag a 21

<210> 36
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 36
gccaagcagg gggacaagua u 21

<210> 37
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 37
uccccuacag ggccgaguac g 21

<210> 38
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 38
cuggguuguu accgcuacag c 21

<210> 39
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 39
cuggccugga gagguguccu u 21

<210> 40
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<400> 40
gugcgggugc acuauggcuu g 21

<210> 41
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 41
uggcaggagg uggcaucuug u 21

<210> 42
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 42
cccuacaggg ccgaguacga a 21

<210> 43
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 43
accugcuucu ucugguucau u 21

<210> 44
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 44
ugccugugau ggggucaagg a 21

<210> 45
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 45
cagcuucgga agccccuggu c 21

<210> 46
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 46
ccccuggucu aacuugggau c 21

<210> 47
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 47
ugcuucuucu gguucauucu c 21

<210> 48
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 48
cccaacggcc uggaugagag a 21

<210> 49
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 49
aagggccugc acagcuacua c 21

<210> 50
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 50
gucuaacuug ggaucuggga a 21

<210> 51
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 51
agcuucggaa gccccugguc u 21

<210> 52
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 52
ccagugugaa agacauagcu g 21

<210> 53
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 53
ccagguucgg ggucgacaca u 21

<210> 54
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 54
uccacgcugg guuguuaccg c 21

<210> 55
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 55
ugccaagcag ggggacaagu a 21

<210> 56
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 56
auccagaaca ggaggcugug u 21

<210> 57
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 57
uucaccuccc agaucucccu c 21

<210> 58
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 58
ccuccgaggg ugaguggcca u 21

<210> 59
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 59
uccagaacag gaggcugugu g 21

<210> 60
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 60
guguccuccg agggugagug g 21

<210> 61
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 61
uucggggucg acacaucugu g 21

<210> 62
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 62
ucggggucga cacaucugug g 21

<210> 63
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 63
ugcuuccagg aggacagcau g 21

<210> 64
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<400> 64
ucugguauuu ccuaggguac a 21

<210> 65
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 65
uugaaggaca ccucuccagg cca 23

<210> 66
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 66
aggaaauacc agaguagcac ccc 23

<210> 67
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 67
aguuucucuc auccaggccg uug 23

<210> 68
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 68
aagauccugg gagaaguggc gau 23

<210> 69
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 69
acaagaugcc accuccugcc acc 23

<210> 70
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 70
acgucauaca uggccagucg guc 23

<210> 71
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 71
aagccauagu gcacccgcac acc 23

<210> 72
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 72
acgcaguuuc ucucauccag gcc 23

<210> 73
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 73
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 74
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 74
agaucccaag uuagaccagg ggc 23

<210> 75
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 75
acggcaaauc auacuucugc cuc 23

<210> 76
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 76
agcuaugucu uucacacugg cuu 23

<210> 77
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 77
auacauggcc agucgguccc ggc 23

<210> 78
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 78
augugucgac cccgaaccug gag 23

<210> 79
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 79
gaucccaagu uagaccaggg gcu 23

<210> 80
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 80
uaagauccug ggagaagugg cga 23

<210> 81
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 81
uguacccuag gaaauaccag agu 23

<210> 82
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 82
uguuaucacc cagcggucag cga 23

<210> 83
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 83
ucucucaucc aggccguugg ggc 23

<210> 84
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 84
gaauacuugu cccccugcuu ggc 23

<210> 85
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 85
uucguacucg gcccuguagg gga 23

<210> 86
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 86
uagcuguagc gguaacaacc cag 23

<210> 87
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 87
ugaaggacac cucuccaggc cag 23

<210> 88
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<400> 88
uacaagccau agugcacccg cac 23

<210> 89
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 89
agacaagaug ccaccuccug cca 23

<210> 90
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 90
acuucguacu cggcccugua ggg 23

<210> 91
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 91
agaaugaacc agaagaagca ggu 23

<210> 92
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 92
aguccuugac cccaucacag gca 23

<210> 93
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 93
uagaccaggg gcuuccgaag cug 23

<210> 94
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 94
cagaucccaa guuagaccag ggg 23

<210> 95
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 95
uggagaauga accagaagaa gca 23

<210> 96
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 96
uuucucucau ccaggccguu ggg 23

<210> 97
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 97
ucguaguagc ugugcaggcc cuu 23

<210> 98
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 98
cauucccaga ucccaaguua gac 23

<210> 99
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 99
uuagaccagg ggcuuccgaa gcu 23

<210> 100
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 100
ugcagcuaug ucuuucacac ugg 23

<210> 101
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 101
agaugugucg accccgaacc ugg 23

<210> 102
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 102
uagcgguaac aacccagcgu gga 23

<210> 103
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 103
aauacuuguc ccccugcuug gca 23

<210> 104
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 104
ccacacagcc uccuguucug gau 23

<210> 105
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 105
gugagggaga ucugggaggu gaa 23

<210> 106
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 106
ccauggccac ucacccucgg agg 23

<210> 107
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 107
gccacacagc cuccuguucu gga 23

<210> 108
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 108
ggccacucac ccucggagga cac 23

<210> 109
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 109
cccacagaug ugucgacccc gaa 23

<210> 110
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 110
ccccacagau gugucgaccc cga 23

<210> 111
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 111
gccaugcugu ccuccuggaa gca 23

<210> 112
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<400> 112
uguacccuag gaaauaccag agu 23

<210> 113
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 113
uggccuggag agguguccuu c 21

<210> 114
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 114
ggggugcuac ucugguauuu c 21

<210> 115
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 115
caacggccug gaugagagaa a 21

<210> 116
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 116
aucgccacuu cucccaggau c 21

<210> 117
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 117

gguggcagga gguggcaucu u 21

<210> 118
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 118
gaccgacugg ccauguauga c 21

<210> 119
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 119
ggugugcggg ugcacuaugg c 21

<210> 120
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 120
ggccuggaug agagaaacug c 21

<210> 121
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 121
cucugguauu uccuagggua c 21

<210> 122
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 122
gccccugguc uaacuuggga u 21

<210> 123
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 123
gaggcagaag uaugauuugc c 21

<210> 124
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 124
aagccagugu gaaagacaua g 21

<210> 125
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 125
gccgggaccg acuggccaug u 21

<210> 126
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 126
cuccagguuc ggggucgaca c 21

<210> 127
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 127
agccccuggu cuaacuuggg a 21

<210> 128
<211> 21
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 128
ucgccacuuc ucccaggauc u 21

<210> 129
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 129
acucugguau uuccuagggu a 21

<210> 130
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 130
ucgcugaccg cugggugaua a 21

<210> 131
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 131
gccccaacgg ccuggaugag a 21

<210> 132
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 132
gccaagcagg gggacaagua u 21

<210> 133
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 133

uccccuacag ggccgaguac g 21

<210> 134
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 134
cuggguuguu accgcuacag c 21

<210> 135
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 135
cuggccugga gagguguccu u 21

<210> 136
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 136
gugcgggugc acuauggcuu g 21

<210> 137
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 137
uggcaggagg uggcaucuug u 21

<210> 138
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 138
cccuacaggg ccgaguacga a 21

<210> 139
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 139
accugcuucu ucugguucau u 21

<210> 140
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 140
ugccugugau ggggucaagg a 21

<210> 141
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 141
cagcuucgga agccccuggu c 21

<210> 142
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 142
ccccuggucu aacuugggau c 21

<210> 143
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 143
ugcuucuucu gguucauucu c 21

<210> 144
<211> 21
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 144
cccaacggcc uggaugagag a 21

<210> 145
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 145
aagggccugc acagcuacua c 21

<210> 146
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 146
gucuaacuug ggaucuggga a 21

<210> 147
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 147
agcuucggaa gccccugguc u 21

<210> 148
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 148
ccagugugaa agacauagcu g 21

<210> 149
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 149

ccagguucgg ggucgacaca u 21

<210> 150
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 150
uccacgcugg guuguuaccg c 21

<210> 151
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 151
ugccaagcag ggggacaagu a 21

<210> 152
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 152
auccagaaca ggaggcugug u 21

<210> 153
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 153
uucaccuccc agaucucccu c 21

<210> 154
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 154
ccuccgaggg ugaguggcca u 21

<210> 155
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 155
uccagaacag gaggcugugu g 21

<210> 156
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 156
guguccuccg agggugagug g 21

<210> 157
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 157
uucggggucg acacaucugu g 21

<210> 158
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 158
ucggggucga cacaucugug g 21

<210> 159
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 159
ugcuuccagg aggacagcau g 21

<210> 160
<211> 21
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 160
ucugguauuu ccuaggguac a 21

<210> 161
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 161
uugaaggaca ccucuccagg cca 23

<210> 162
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 162
aggaaauacc agaguagcac ccc 23

<210> 163
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 163
aguuucucuc auccaggccg uug 23

<210> 164
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 164
aagauccugg gagaaguggc gau 23

<210> 165
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 165

acaagaugcc accuccugcc acc 23

<210> 166
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 166
acgucauaca uggccagucg guc 23

<210> 167
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 167
aagccauagu gcacccgcac acc 23

<210> 168
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 168
acgcaguuuc ucucauccag gcc 23

<210> 169
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 169
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 170
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 170
agaucccaag uuagaccagg ggc 23

<210> 171
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 171
acggcaaauc auacuucugc cuc 23

<210> 172
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 172
agcuaugucu uucacacugg cuu 23

<210> 173
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 173
auacauggcc agucgguccc ggc 23

<210> 174
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 174
augugucgac cccgaaccug gag 23

<210> 175
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 175
gaucccaagu uagaccaggg gcu 23

<210> 176
<211> 23
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 176
uaagauccug ggagaagugg cga 23

<210> 177
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 177
uguacccuag gaaauaccag agu 23

<210> 178
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 178
uguuaucacc cagcggucag cga 23

<210> 179
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 179
ucucucaucc aggccguugg ggc 23

<210> 180
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 180
gaauacuugu cccccugcuu ggc 23

<210> 181
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 181

uucguacucg gcccuguagg gga 23

<210> 182
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 182
uagcuguagc gguaacaacc cag 23

<210> 183
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 183
ugaaggacac cucuccaggc cag 23

<210> 184
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 184
uacaagccau agugcacccg cac 23

<210> 185
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 185
agacaagaug ccaccuccug cca 23

<210> 186
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 186
acuucguacu cggcccugua ggg 23

<210> 187
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 187
agaaugaacc agaagaagca ggu 23

<210> 188
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 188
aguccuugac cccaucacag gca 23

<210> 189
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 189
uagaccaggg gcuuccgaag cug 23

<210> 190
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 190
cagaucccaa guuagaccag ggg 23

<210> 191
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 191
uggagaauga accagaagaa gca 23

<210> 192
<211> 23
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 192
uuucucucau ccaggccguu ggg 23

<210> 193
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 193
ucguaguagc ugugcaggcc cuu 23

<210> 194
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 194
cauucccaga ucccaaguua gac 23

<210> 195
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 195
uuagaccagg ggcuuccgaa gcu 23

<210> 196
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 196
ugcagcuaug ucuuucacac ugg 23

<210> 197
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 197

agaugugucg accccgaacc ugg 23

<210> 198
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 198
uagcgguaac aacccagcgu gga 23

<210> 199
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 199
aauacuuguc ccccugcuug gca 23

<210> 200
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 200
ccacacagcc uccuguucug gau 23

<210> 201
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 201
gugagggaga ucugggaggu gaa 23

<210> 202
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 202
ccauggccac ucacccucgg agg 23

<210> 203
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 203
gccacacagc cuccuguucu gga 23

<210> 204
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 204
ggccacucac ccucggagga cac 23

<210> 205
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 205
cccacagaug ugucgacccc gaa 23

<210> 206
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 206
ccccacagau gugucgaccc cga 23

<210> 207
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 207
gccaugcugu ccuccuggaa gca 23

<210> 208
<211> 23
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 208
uguacccuag gaaauaccag agu 23

<210> 209
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 209
ugguauuucc uaggguacat t 21

<210> 210
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 210
uguacccuag gaaauaccat t 21

<210> 211
<211> 21

<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 211
ggugcuacuc ugguauuucc u 21

<210> 212
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 212
ucugguauuu ccuaggguac a 21

<210> 213
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 213
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 214
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 214
ugguauuucc uaggguacaa a 21

<210> 215
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 215
gguauuuccu aggguacaag a 21

<210> 216
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 216
ugguauuucc uaggguaca 19

<210> 217
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 217
guauuuccua ggguacaagg a 21

<210> 218
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 218
auuuccuagg guacaaggcg a 21

<210> 219
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 219
uuuccuaggg uacaaggcgg a 21

<210> 220
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 220
cgccacuucu cccaggaucu u 21

<210> 221
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 221
gccacuucuc ccaggaucuu a 21

<210> 222
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 222
cugcuucuuc ugguucauuc u 21

<210> 223
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 223
cuucuucugg uucauucucc a 21

<210> 224
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 224
cccuacaggg ccgaguacga a 21

<210> 225
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 225
cuacagggcc gaguacgaag u 21

<210> 226
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 226
gccaguguga aagacauagc u 21

<210> 227
<211> 21

<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 227
agugugaaag acauagcugc a 21

<210> 228
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 228
cacgcugggu uguuaccgcu a 21

<210> 229
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 229
ggguuguuac cgcuacagcu a 21

<210> 230
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 230
cgggaccgac uggccaugua u 21

<210> 231
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 231
ccgacuggcc auguaugacg u 21

<210> 232
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 232
gggccugcac agcuacuacg a 21

<210> 233
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 233
ggcagaagua ugauuugccg u 21

<210> 234
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 234
ccagaacagg aggcugugug g 21

<210> 235
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 235
cagaacagga ggcugugugg c 21

<210> 236
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 236
caccucccag aucucccuca c 21

<210> 237
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 237
caccucccag aucucccuca a 21

<210> 238
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 238
ugugcgggug cacuauggcu u 21

<210> 239
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 239
gcgggugcac uauggcuugu a 21

<210> 240
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 240
ccccugcccu ggagaguucc u 21

<210> 241
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 241
cccugcccug gagaguuccu a 21

<210> 242
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 242
ccugcccugg agaguuccuc u 21

<210> 243
<211> 21

<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 243
cugcccugga gaguuccucu a 21

<210> 244
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 244
ccugugaugg ggucaaggac u 21

<210> 245
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 245
ggacugcccc aacggccugg a 21

<210> 246
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 246
acugccccaa cggccuggau a 21

<210> 247
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 247
cugccccaac ggccuggaug a 21

<210> 248
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 248
ugccccaacg gccuggauga a 21

<210> 249
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 249
gccccaacgg ccuggaugag a 21

<210> 250
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 250
ccccaacggc cuggaugaga a 21

<210> 251
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 251
cccaacggcc uggaugagag a 21

<210> 252
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 252
caacggccug gaugagagaa a 21

<210> 253
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 253
acggccugga ugagagaaac u 21

<210> 254
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 254
ccuggaugag agaaacugcg u 21

<210> 255
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 255
cacugugacu guggccucca a 21

<210> 256
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 256
guccuccgag ggugaguggc c 21

<210> 257
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 257
cuccgagggu gaguggccau a 21

<210> 258
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 258
uccgagggug aguggccaug g 21

<210> 259
<211> 21

<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 259
ccagguucgg ggucgacaca u 21

<210> 260
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 260
agguucgggg ucgacacauc u 21

<210> 261
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 261
cggggucgac acaucugugg g 21

<210> 262
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 262
cggggucgac acaucugugg a 21

<210> 263
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 263
ggggucgaca caucuguggg g 21

<210> 264
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 264
ggggucgaca caucuguggg a 21

<210> 265
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 265
gggucgacac aucugugggg a 21

<210> 266
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 266
gcugaccgcu gggugauaac a 21

<210> 267
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 267
cuuccaggag gacagcaugg c 21

<210> 268
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 268
ggccuggaga gguguccuuc a 21

<210> 269
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 269
gccuggagag guguccuuca a 21

<210> 270
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 270
ccaagcaggg ggacaaguau u 21

<210> 271
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 271
caagcagggg gacaaguauu c 21

<210> 272
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 272
uggcaggagg uggcaucuug u 21

<210> 273
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 273
gcaggaggug gcaucuuguc u 21

<210> 274
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 274
gcuucggaag ccccuggucu a 21

<210> 275
<211> 21

<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 275
cuucggaagc cccuggucua a 21

<210> 276
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 276
ccccuggucu aacuugggau c 21

<210> 277
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 277
cccuggucua acuugggauc u 21

<210> 278
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 278
ccuggucuaa cuugggaucu g 21

<210> 279
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 279
cuaacuuggg aucugggaau g 21

<210> 280
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 280
aggaaauacc agaguagcac ccc 23

<210> 281
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 281
uguacccuag gaaauaccag agu 23

<210> 282
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 282
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 283
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 283
uuuguacccu aggaaauacc aga 23

<210> 284
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 284
ucuuguaccc uaggaaauac cag 23

<210> 285
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 285
uguacccuag gaaauacca 19

<210> 286
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 286
uccuuguacc cuaggaaaua cca 23

<210> 287
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 287
ucgccuugua cccuaggaaa uac 23

<210> 288
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 288
uccgccuugu acccuaggaa aua 23

<210> 289
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 289
aagauccugg gagaaguggc gau 23

<210> 290
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 290
uaagauccug ggagaagugg cga 23

<210> 291
<211> 23

<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 291
agaaugaacc agaagaagca ggu 23

<210> 292
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 292
uggagaauga accagaagaa gca 23

<210> 293
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 293
uucguacucg gcccuguagg gga 23

<210> 294
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 294
acuucguacu cggcccugua ggg 23

<210> 295
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 295
agcuaugucu uucacacugg cuu 23

<210> 296
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 296
ugcagcuaug ucuuucacac ugg 23

<210> 297
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 297
uagcgguaac aacccagcgu gga 23

<210> 298
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 298
uagcuguagc gguaacaacc cag 23

<210> 299
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 299
auacauggcc agucgguccc ggc 23

<210> 300
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 300
acgucauaca uggccagucg guc 23

<210> 301
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 301
ucguaguagc ugugcaggcc cuu 23

<210> 302
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 302
acggcaaauc auacuucugc cuc 23

<210> 303
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 303
ccacacagcc uccuguucug gau 23

<210> 304
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 304
gccacacagc cuccuguucu gga 23

<210> 305
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 305
gugagggaga ucugggaggu gaa 23

<210> 306
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 306
uugagggaga ucugggaggu gaa 23

<210> 307
<211> 23

<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 307
aagccauagu gcacccgcac acc 23

<210> 308
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 308
uacaagccau agugcacccg cac 23

<210> 309
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 309
aggaacucuc cagggcaggg guc 23

<210> 310
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 310
uaggaacucu ccagggcagg ggu 23

<210> 311
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 311
agaggaacuc uccagggcag ggg 23

<210> 312
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 312
uagaggaacu cuccagggca ggg 23

<210> 313
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 313
aguccuugac cccaucacag gca 23

<210> 314
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 314
uccaggccgu uggggcaguc cuu 23

<210> 315
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 315
uauccaggcc guuggggcag ucc 23

<210> 316
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 316
ucauccaggc cguuggggca guc 23

<210> 317
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 317
uucauccagg ccguuggggc agu 23

<210> 318
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 318
ucucauccag gccguugggg cag 23

<210> 319
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 319
uucucaucca ggccguuggg gca 23

<210> 320
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 320
ucucucaucc aggccguugg ggc 23

<210> 321
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 321
uuucucucau ccaggccguu ggg 23

<210> 322
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 322
aguuucucuc auccaggccg uug 23

<210> 323
<211> 23

<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 323
acgcaguuuc ucucauccag gcc 23

<210> 324
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 324
uuggaggcca cagucacagu gcu 23

<210> 325
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 325
ggccacucac ccucggagga cac 23

<210> 326
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 326
uauggccacu cacccucgga gga 23

<210> 327
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 327
ccauggccac ucacccucgg agg 23

<210> 328
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 328
augugucgac cccgaaccug gag 23

<210> 329
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 329
agaugugucg accccgaacc ugg 23

<210> 330
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 330
cccacagaug ugucgacccc gaa 23

<210> 331
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 331
uccacagaug ugucgacccc gaa 23

<210> 332
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 332
ccccacagau gugucgaccc cga 23

<210> 333
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 333
ucccacagau gugucgaccc cga 23

<210> 334
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 334
uccccacaga ugugucgacc ccg 23

<210> 335
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 335
uguuaucacc cagcggucag cga 23

<210> 336
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 336
gccaugcugu ccuccuggaa gca 23

<210> 337
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 337
ugaaggacac cucuccaggc cag 23

<210> 338
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 338
uugaaggaca ccucuccagg cca 23

<210> 339
<211> 23

<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 339
aauacuuguc ccccugcuug gca 23

<210> 340
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 340
gaauacuugu cccccugcuu ggc 23

<210> 341
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 341
acaagaugcc accuccugcc acc 23

<210> 342
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 342
agacaagaug ccaccuccug cca 23

<210> 343
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 343
uagaccaggg gcuuccgaag cug 23

<210> 344
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 344
uuagaccagg ggcuuccgaa gcu 23

<210> 345
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 345
gaucccaagu uagaccaggg gcu 23

<210> 346
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 346
agaucccaag uuagaccagg ggc 23

<210> 347
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 347
cagaucccaa guuagaccag ggg 23

<210> 348
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 348
cauucccaga ucccaaguua gac 23

<210> 349
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 349
ugguauuucc uaggguacat t 21

<210> 350
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<400> 350
ucugguauuu ccuaggguac a 21

<210> 351
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<400> 351
gccuggagag guguccuuca a 21

<210> 352
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<400> 352
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 353
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 353
gcaggaggug gcaucuuguc u 21

<210> 354
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 354
gggccugcac agcuacuacg a 21

<210> 355
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 355
caccucccag aucucccuca c 21

<210> 356
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 356
ggugcuacuc ugguauuucc u 21

<210> 357
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 357
cccuggucua acuugggauc u 21

<210> 358
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 358
gcugaccgcu gggugauaac a 21

<210> 359
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 359
cuacagggcc gaguacgaag u 21

<210> 360
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 360
cuaacuuggg aucugggaau g 21

<210> 361
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 361
uccgagggug aguggccaug g 21

<210> 362
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 362
acggccugga ugagagaaac u 21

<210> 363
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 363
ggcagaagua ugauuugccg u 21

<210> 364
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 364
cccaacggcc uggaugagag a 21

<210> 365
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 365
cugcuucuuc ugguucauuc u 21

<210> 366
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 366
cuucggaagc cccuggucua a 21

<210> 367
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 367
cagaacagga ggcugugugg c 21

<210> 368
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 368
cgccacuucu cccaggaucu u 21

<210> 369
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 369
gccaguguga aagacauagc u 21

<210> 370
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 370
caagcagggg gacaaguauu c 21

<210> 371
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 371
ccugugaugg ggucaaggac u 21

<210> 372
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 372
agugugaaag acauagcugc a 21

<210> 373
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 373
guccuccgag ggugaguggc c 21

<210> 374
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 374
uggcaggagg uggcaucuug u 21

<210> 375
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 375
cgggaccgac uggccaugua u 21

<210> 376
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<400> 376
cccuacaggg ccgaguacga a 21

<210> 377
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 377
gcuucggaag ccccuggucu a 21

<210> 378
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 378
agguucgggg ucgacacauc u 21

<210> 379
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 379
cggggucgac acaucugugg g 21

<210> 380
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 380
ccgacuggcc auguaugacg u 21

<210> 381
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 381
ccagguucgg ggucgacaca u 21

<210> 382
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 382
ggguuguuac cgcuacagcu a 21

<210> 383
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 383
ccuggucuaa cuugggaucu g 21

<210> 384
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 384
cacgcugggu uguuaccgcu a 21

<210> 385
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 385
ggggucgaca caucuguggg g 21

<210> 386
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 386
ugugcgggug cacuauggcu u 21

<210> 387
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 387
ccccuggucu aacuugggau c 21

<210> 388
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 388
ggccuggaga gguguccuuc a 21

<210> 389
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 389
cuucuucugg uucauucucc a 21

<210> 390
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 390
ccaagcaggg ggacaaguau u 21

<210> 391
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 391
cuuccaggag gacagcaugg c 21

<210> 392
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 392
ccuggaugag agaaacugcg u 21

<210> 393
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 393
gccacuucuc ccaggaucuu a 21

<210> 394
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 394
gcgggugcac uauggcuugu a 21

<210> 395
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 395
caacggccug gaugagagaa a 21

<210> 396
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 396
ccagaacagg aggcugugug g 21

<210> 397
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 397
gggucgacac aucugugggg a 21

<210> 398
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 398
ccccaacggc cuggaugaga a 21

<210> 399
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 399
gccccaacgg ccuggaugag a 21

<210> 400
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<400> 400
cugcccugga gaguuccucu a 21

<210> 401
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 401
cggggucgac acaucugugg a 21

<210> 402
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 402
uuuccuaggg uacaaggcgg a 21

<210> 403
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 403
acugccccaa cggccuggau a 21

<210> 404
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 404
ggggucgaca caucuguggg a 21

<210> 405
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 405
cugccccaac ggccuggaug a 21

<210> 406
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 406
auuuccuagg guacaaggcg a 21

<210> 407
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 407
ccccugcccu ggagaguucc u 21

<210> 408
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 408
cccugcccug gagaguuccu a 21

<210> 409
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 409
cacugugacu guggccucca a 21

<210> 410
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 410
ggacugcccc aacggccugg a 21

<210> 411
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 411
gguauuuccu aggguacaag a 21

<210> 412
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 412
caccucccag aucucccuca a 21

<210> 413
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 413
ugguauuucc uaggguacaa a 21

<210> 414
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 414
guauuuccua ggguacaagg a 21

<210> 415
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 415
cuccgagggu gaguggccau a 21

<210> 416
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 416
ugccccaacg gccuggauga a 21

<210> 417
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 417
ccugcccugg agaguuccuc u 21

<210> 418
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 418
uguacccuag gaaauaccat t 21

<210> 419
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 419
uguacccuag gaaauaccag agu 23

<210> 420
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 420
uugaaggaca ccucuccagg cca 23

<210> 421
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 421
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 422
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 422
agacaagaug ccaccuccug cca 23

<210> 423
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 423
ucguaguagc ugugcaggcc cuu 23

<210> 424
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 424
gugagggaga ucugggaggu gaa 23

<210> 425
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 425
aggaaauacc agaguagcac ccc 23

<210> 426
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 426
agaucccaag uuagaccagg ggc 23

<210> 427
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<400> 427
uguuaucacc cagcggucag cga 23

<210> 428
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 428
acuucguacu cggcccugua ggg 23

<210> 429
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 429
cauucccaga ucccaaguua gac 23

<210> 430
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 430
ccauggccac ucacccucgg agg 23

<210> 431
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 431
aguuucucuc auccaggccg uug 23

<210> 432
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 432
acggcaaauc auacuucugc cuc 23

<210> 433
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 433
ucucucaucc aggccguugg ggc 23

<210> 434
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 434
agaaugaacc agaagaagca ggu 23

<210> 435
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 435
uuagaccagg ggcuuccgaa gcu 23

<210> 436
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 436
gccacacagc cuccuguucu gga 23

<210> 437
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 437
aagauccugg gagaaguggc gau 23

<210> 438
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 438
agcuaugucu uucacacugg cuu 23

<210> 439
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 439
gaauacuugu cccccugcuu ggc 23

<210> 440
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 440
aguccuugac cccaucacag gca 23

<210> 441
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 441
ugcagcuaug ucuuucacac ugg 23

<210> 442
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 442
ggccacucac ccucggagga cac 23

<210> 443
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 443
acaagaugcc accuccugcc acc 23

<210> 444
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 444
auacauggcc agucgguccc ggc 23

<210> 445
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 445
uucguacucg gcccuguagg gga 23

<210> 446
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 446
uagaccaggg gcuuccgaag cug 23

<210> 447
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 447
agaugugucg accccgaacc ugg 23

<210> 448
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 448
cccacagaug ugucgacccc gaa 23

<210> 449
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 449
acgucauaca uggccagucg guc 23

<210> 450
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 450
augugucgac cccgaaccug gag 23

<210> 451
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<400> 451
uagcuguagc gguaacaacc cag 23

<210> 452
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 452
cagaucccaa guuagaccag ggg 23

<210> 453
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 453
uagcgguaac aacccagcgu gga 23

<210> 454
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 454
ccccacagau gugucgaccc cga 23

<210> 455
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 455
aagccauagu gcacccgcac acc 23

<210> 456
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 456
gaucccaagu uagaccaggg gcu 23

<210> 457
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 457
ugaaggacac cucuccaggc cag 23

<210> 458
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 458
uggagaauga accagaagaa gca 23

<210> 459
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 459
aauacuuguc ccccugcuug gca 23

<210> 460
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 460
gccaugcugu ccuccuggaa gca 23

<210> 461
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 461
acgcaguuuc ucucauccag gcc 23

<210> 462
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 462
uaagauccug ggagaagugg cga 23

<210> 463
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 463
uacaagccau agugcacccg cac 23

<210> 464
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 464
uuucucucau ccaggccguu ggg 23

<210> 465
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 465
ccacacagcc uccuguucug gau 23

<210> 466
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 466
uccccacaga ugugucgacc ccg 23

<210> 467
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 467
uucucaucca ggccguuggg gca 23

<210> 468
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 468
ucucauccag gccguugggg cag 23

<210> 469
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 469
uagaggaacu cuccagggca ggg 23

<210> 470
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 470
uccacagaug ugucgacccc gaa 23

<210> 471
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 471
uccgccuugu acccuaggaa aua 23

<210> 472
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 472
uauccaggcc guuggggcag ucc 23

<210> 473
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 473
ucccacagau gugucgaccc cga 23

<210> 474
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 474
ucauccaggc cguuggggca guc 23

<210> 475
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<400> 475
ucgccuugua cccuaggaaa uac 23

<210> 476
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 476
aggaacucuc cagggcaggg guc 23

<210> 477
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 477
uaggaacucu ccagggcagg ggu 23

<210> 478
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 478
uuggaggcca cagucacagu gcu 23

<210> 479
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 479
uccaggccgu uggggcaguc cuu 23

<210> 480
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 480
ucuuguaccc uaggaaauac cag 23

<210> 481
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 481
uugagggaga ucugggaggu gaa 23

<210> 482
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 482
uuuguacccu aggaaauacc aga 23

<210> 483
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 483
uccuuguacc cuaggaaaua cca 23

<210> 484
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 484
uauggccacu cacccucgga gga 23

<210> 485
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 485
uucauccagg ccguuggggc agu 23

<210> 486
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 486
agaggaacuc uccagggcag ggg 23

<210> 487
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 487
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 488
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 488
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 489
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 489
cugguauuuc cuagggtaca a 21

<210> 490
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 490
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 491
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 491
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 492
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 492
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 493
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 493
gguauuuccu aggguacaa 19

<210> 494
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 494
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 495
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 495
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 496
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 496
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 497
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 497
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 498
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 498
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 499
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 499
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 500
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 500
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 501
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 501
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 502
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 502
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 503
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 503
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 504
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 504
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 505
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<400> 505
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 506
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 506
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 507
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 507
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 508
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 508
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 509
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 509
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 510
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 510
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 511
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 511
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 512
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 512
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 513
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 513
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 514
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 514
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 515
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 515
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 516
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 516
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 517
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 517
cugguauuuc cuagggtaca a 21

<210> 518
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 518
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 519
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 519
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 520
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 520
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 521
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 521
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 522
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 522
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 523
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> base_modificada
<222> (17)..(17)
<223> Isómero S de ácido nucleico de timidina-glicol (GNA)

<400> 523
cugguauuuc cuagggtaca a 21

<210> 524
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 524
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 525
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 525
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 526
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 526
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 527
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 527
cugguauuuc cuagggtaca a 21

<210> 528
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 528
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 529
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 529
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 530
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 530
cugguauuuc ctaggguaca a 21

<210> 531
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 531
cugguauuuc ctaggguaca a 21

<210> 532
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido

sintético”

<400> 532
cugguauuuc ctaggguaca a 21

<210> 533
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 533
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 534
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético”

<400> 534
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 535
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 535
cugguauuuc cuagggtaca a 21

<210> 536
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<400> 536
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 537
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 537
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 538
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 538
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 539
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 539
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 540
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 540
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 541
<211> 21

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 541
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 542
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 542
cugguauuuc ctaggguaca a 21

<210> 543
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 543
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 544
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 544
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 545
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 545
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 546
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 546
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 547
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 547
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 548
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 548
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 549
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 549
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 550
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<400> 550
uuguacccua ggaaauacca g 21

<210> 551
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 551
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 552
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 552
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 553
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 553
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 554
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 554
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 555
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 555
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 556
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 556
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 557
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 557
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 558
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 558
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 559
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 559
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 560
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 560
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 561
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 561
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 562
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 562
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 563
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 563
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 564
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 564
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 565
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 565
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 566
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 566
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 567
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 567
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 568
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 568
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 569
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 569
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 570
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 570
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 571
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 571
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 572
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 572
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 573
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 573
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 574
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<400> 574
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 575
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 575
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 576
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 576
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 577
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 577
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 578
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 578
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 579
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 579
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 580
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 580
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 581
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 581
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 582
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 582
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 583
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 583
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 584
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 584
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 585
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 585
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 586
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 586
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 587
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 587
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 588
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 588
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 589
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 589
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 590
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 590
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 591
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 591
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 592
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 592
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 593
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 593
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 594
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 594
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 595
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 595
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 596
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 596
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 597
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 597
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 598
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<400> 598
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 599
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 599
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 600
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 600
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 601
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 601
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 602
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 602
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 603
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 603
cugguauuuc cuagggtaca a 21

<210> 604
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 604
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 605
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 605
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 606
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 606
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 607
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 607
gguauuuccu aggguacaa 19

<210> 608
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 608
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 609
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 609
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 610
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 610
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 611
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 611
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 612
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 612
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 613
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 613
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 614
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 614
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 615
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 615
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 616
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 616
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 617
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 617
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 618
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 618
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 619
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 619
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 620
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 620
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 621
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 621
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 622
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 622
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 623
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 623
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 624
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 624
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 625
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 625
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 626
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 626
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 627
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 627
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 628
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 628
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 629
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<400> 629
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 630
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<400> 630
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 631
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 631
cugguauuuc cuagggtaca a 21

<210> 632
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<400> 632
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 633
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<400> 633
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 634
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<400> 634
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 635
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 635
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 636
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético”

<400> 636
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 637
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> base_modificada
<222> (17)..(17)
<223> Isómero S de ácido nucleico de timidina-glicol (GNA)

<400> 637
cugguauuuc cuagggtaca a 21

<210> 638
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<400> 638
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 639
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<400> 639
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 640
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 640
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 641
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 641
cugguauuuc cuagggtaca a 21

<210> 642
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 642
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 643
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<400> 643
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 644
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 644
cugguauuuc ctaggguaca a 21

<210> 645
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 645
cugguauuuc ctaggguaca a 21

<210> 646
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 646
cugguauuuc ctaggguaca a 21

<210> 647
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 647
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 648
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 648
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 649
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 649
cugguauuuc cuagggtaca a 21

<210> 650
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<400> 650
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 651
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 651
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 652
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 652
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 653
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 653
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 654
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 654
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 655
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 655
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 656
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 656
cugguauuuc ctaggguaca a 21

<210> 657
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<400> 657
cugguauuuc cuaggguaca a 21

<210> 658
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<400> 658
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 659
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<400> 659
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 660
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 660
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 661
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 661
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 662
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 662
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 663
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 663
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 664
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 664
uuguacccua ggaaauacca g 21

<210> 665
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 665
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 666
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 666
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 667
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 667
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 668
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 668
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 669
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 669
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 670
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 670
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 671
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 671
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 672
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 672
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 673
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<400> 673
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 674
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 674
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 675
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 675
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 676
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 676
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 677
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 677
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 678
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 678
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 679
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 679
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 680
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 680
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 681
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 681
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 682
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 682
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 683
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 683
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 684
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 684
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 685
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 685
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 686
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 686
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 687
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 687
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 688
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 688
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 689
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 689
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 690
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 690
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 691
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 691
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 692
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 692
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 693
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 693
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 694
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 694
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 695
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 695
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 696
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 696
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 697
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<400> 697
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 698
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 698
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 699
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 699
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 700
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético”

<400> 700
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 701
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 701
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 702
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 702
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 703
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 703
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 704
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 704
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 705
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 705
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 706
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 706
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 707
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 707
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 708
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 708
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 709
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 709
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 710
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 710
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 711
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 711
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 712
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 712
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 713
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 713
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 714
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 714
uuguacccua ggaaauacca gag 23

<210> 715
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 715
ugagccagac ccaguccagt t 21

<210> 716
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 716
gacccagucc agcucuggut t 21

<210> 717
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 717
cucuggugcc ugcccucugt t 21

<210> 718
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 718
gcccucuggu gcgagcugat t 21

<210> 719
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 719
ggugcgagcu gaccugagat t 21

<210> 720
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 720
ugaccugaga ugcacuucct t 21

<210> 721
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 721
ugcacuuccc uccucugugt t 21

<210> 722
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 722
cugugagcug ucucggcact t 21

<210> 723
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 723
gucucggcac ccacuugcat t 21

<210> 724
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 724
ccacuugcag ucacugccgt t 21

<210> 725
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 725
gucacugccg ccugauguut t 21

<210> 726
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 726
gccugauguu guuacucuut t 21

<210> 727
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 727
uuacucuucc acuccaaaat t 21

<210> 728
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 728
acuccaaaag gaugcccgut t 21

<210> 729
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 729
ugcccguggc cgaggcccct t 21

<210> 730
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 730
uggccgaggc cccccaggut t 21

<210> 731
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 731
ccagguggcu ggcgggcagt t 21

<210> 732
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 732
gcgggcaggg ggacggaggt t 21

<210> 733
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 733
ggacggaggu gauggcgagt t 21

<210> 734
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 734
gugauggcga ggaagcggat t 21

<210> 735
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 735
gaagcggagc cggaggggat t 21

<210> 736
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 736
gccggagggg auguucaagt t 21

<210> 737
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 737
uguucaaggc cugugaggat t 21

<210> 738
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 738
cugugaggac uccaagagat t 21

<210> 739
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 739
acuccaagag aaaagcccgt t 21

<210> 740
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 740
gcccggggcu accuccgcct t 21

<210> 741
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 741
accuccgccu ggugccccut t 21

<210> 742
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 742
gccuggugcc ccuguuugut t 21

<210> 743
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 743
uguuugugcu gcuggcccut t 21

<210> 744
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 744
ugcuggcccu gcucgugcut t 21

<210> 745
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 745
gcucgugcug gcuucggcgt t 21

<210> 746
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 746
ucggcggggg ugcuacucut t 21

<210> 747
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 747
cggcgggggu gcuacucugt t 21

<210> 748
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 748
ggcgggggug cuacucuggt t 21

<210> 749
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 749
gcgggggugc uacucuggut t 21

<210> 750
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 750
cgggggugcu acucugguat t 21

<210> 751
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 751
ggggugcua cucugguaut t 21

<210> 752
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 752
gggugcuacu cugguauuut t 21

<210> 753
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 753
ggugcuacuc ugguauuuct t 21

<210> 754
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 754
gugcuacucu gguauuucct t 21

<210> 755
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 755
gcuacucugg uauuuccuat t 21

<210> 756
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 756
cuacucuggu auuuccuagt t 21

<210> 757
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 757
uacucuggua uuuccuaggt t 21

<210> 758
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 758
acucugguau uuccuagggt t 21

<210> 759
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 759
cucugguauu uccuagggut t 21

<210> 760
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 760
cugguauuuc cuaggguact t 21

<210> 761
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 761
guauuuccua ggguacaagt t 21

<210> 762
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 762
uauuuccuag gguacaaggt t 21

<210> 763
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 763
auuuccuagg guacaaggct t 21

<210> 764
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 764
uuuccuaggg uacaaggcgt t 21

<210> 765
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 765
uuccuagggu acaaggcggt t 21

<210> 766
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 766
ccuaggguac aaggcggagt t 21

<210> 767
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 767
cuaggguaca aggcggaggt t 21

<210> 768
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 768
uaggguacaa ggcggaggut t 21

<210> 769
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 769
aggguacaag gcggaggugt t 21

<210> 770
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 770
ggguacaagg cggaggugat t 21

<210> 771
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 771
gguacaaggc ggaggugaut t 21

<210> 772
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 772
guacaaggcg gaggugaugt t 21

<210> 773
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 773
uacaaggcgg aggugauggt t 21

<210> 774
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 774
acaaggcgga ggugauggut t 21

<210> 775
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 775
caaggcggag gugaugguct t 21

<210> 776
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 776
aaggcggagg ugauggucat t 21

<210> 777
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 777
aggcggaggu gauggucagt t 21

<210> 778
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 778
ugauggucag ccagguguat t 21

<210> 779
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 779
ccagguguac ucaggcagut t 21

<210> 780
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 780
gcagucugcg uguacucaat t 21

<210> 781
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 781
gcguguacuc aaucgccact t 21

<210> 782
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 782
ucgccacuuc ucccaggaut t 21

<210> 783
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 783
cucccaggau cuuacccgct t 21

<210> 784
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 784
uacccgccgg gaaucuagut t 21

<210> 785
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 785
ccgggaaucu agugccuuct t 21

<210> 786
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 786
agugccuucc gcagugaaat t 21

<210> 787
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 787
gugaaaccgc caaagcccat t 21

<210> 788
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 788
cgccaaagcc cagaagaugt t 21

<210> 789
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 789
cagaagaugc ucaaggagct t 21

<210> 790
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 790
ucaaggagcu caucaccagt t 21

<210> 791
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 791
accagcaccc gccugggaat t 21

<210> 792
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 792
gccugggaac uuacuacaat t 21

<210> 793
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 793
gaacuuacua caacuccagt t 21

<210> 794
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 794
aacuccagcu ccgucuauut t 21

<210> 795
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 795
ccgucuauuc cuuuggggat t 21

<210> 796
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 796
uuggggaggg accccucact t 21

<210> 797
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 797
ccccucaccu gcuucuucut t 21

<210> 798
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 798
cugcuucuuc ugguucauut t 21

<210> 799
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 799
cugguucauu cuccaaauct t 21

<210> 800
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 800
ucuccaaauc cccgagcact t 21

<210> 801
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 801
ccgagcaccg ccggcugaut t 21

<210> 802
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 802
ggcugaugcu gagccccgat t 21

<210> 803
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 803
ugagccccga gguggugcat t 21

<210> 804
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 804
uggugcaggc acugcuggut t 21

<210> 805
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 805
aggcacugcu gguggaggat t 21

<210> 806
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 806
guggaggagc ugcuguccat t 21

<210> 807
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 807
uguccacagu caacagcuct t 21

<210> 808
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 808
ucaacagcuc ggcugccgut t 21

<210> 809
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 809
ucggcugccg uccccuacat t 21

<210> 810
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 810
aguggacccc gagggccuat t 21

<210> 811
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 811
agggccuagu gauccuggat t 21

<210> 812
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 812
uagugauccu ggaagccagt t 21

<210> 813
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 813
aagccagugu gaaagacaut t 21

<210> 814
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 814
ugaaagacau agcugcauut t 21

<210> 815
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 815
ugcauugaau uccacgcugt t 21

<210> 816
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 816
cuacagcuac gugggccagt t 21

<210> 817
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 817
cuacgugggc cagggccagt t 21

<210> 818
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 818
agggccaggu ccuccggcut t 21

<210> 819
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 819
ccggcugaag gggccugact t 21

<210> 820
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 820
gggccugacc accuggccut t 21

<210> 821
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 821
ccaccuggcc uccagcugct t 21

<210> 822
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 822
ccagcugccu guggcaccut t 21

<210> 823
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 823
cuguggcacc ugcagggcct t 21

<210> 824
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 824
cugcagggcc ccaaggacct t 21

<210> 825
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 825
ccaaggaccu caugcucaat t 21

<210> 826
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 826
ugcucaaacu ccggcuggat t 21

<210> 827
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 827
ccggcuggag uggacgcugt t 21

<210> 828
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 828
gacgcuggca gagugccggt t 21

<210> 829
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 829
ggcagagugc cgggaccgat t 21

<210> 830
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 830
accgacuggc cauguaugat t 21

<210> 831
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 831
ccauguauga cguggccggt t 21

<210> 832
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 832
guggccgggc cccuggagat t 21

<210> 833
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 833
cccuggagaa gaggcucaut t 21

<210> 834
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 834
agaagaggcu caucaccuct t 21

<210> 835
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 835
accucggugu acggcugcat t 21

<210> 836
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 836
acggcugcag ccgccaggat t 21

<210> 837
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 837
gccgccagga gcccguggut t 21

<210> 838
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 838
agcccguggu ggagguucut t 21

<210> 839
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 839
guggagguuc uggcgucggt t 21

<210> 840
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 840
uggcgucggg ggccaucaut t 21

<210> 841
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 841
ccaucauggc ggucgucugt t 21

<210> 842
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 842
gcggucgucu ggaagaaggt t 21

<210> 843
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 843
ggaagaaggg ccugcacagt t 21

<210> 844
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 844
ccugcacagc uacuacgact t 21

<210> 845
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 845
acuacgaccc cuucgugcut t 21

<210> 846
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 846
ccuucgugcu cuccgugcat t 21

<210> 847
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 847
ccgugcagcc gguggucuut t 21

<210> 848
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 848
cgguggucuu ccaggccugt t 21

<210> 849
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 849
aggccuguga agugaaccut t 21

<210> 850
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 850
aagugaaccu gacgcuggat t 21

<210> 851
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 851
gacgcuggac aacaggcuct t 21

<210> 852
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 852
acaacaggcu cgacucccat t 21

<210> 853
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 853
acucccaggg cguccucagt t 21

<210> 854
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 854
ccccguacuu ccccagcuat t 21

<210> 855
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 855
uuccccagcu acuacucgct t 21

<210> 856
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 856
acuacucgcc ccaaacccat t 21

<210> 857
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 857
cccaaaccca cugcuccugt t 21

<210> 858
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 858
gcuccuggca ccucacggut t 21

<210> 859
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 859
accucacggu gcccucucut t 21

<210> 860
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 860
cucucuggac uacggcuugt t 21

<210> 861
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 861
gacuacggcu uggcccucut t 21

<210> 862
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 862
cccucugguu ugaugccuat t 21

<210> 863
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 863
guuugaugcc uaugcacugt t 21

<210> 864
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 864
gcacugagga ggcagaagut t 21

<210> 865
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 865
ggaggcagaa guaugauuut t 21

<210> 866
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 866
augauuugcc gugcacccat t 21

<210> 867
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 867
ugcacccagg gccaguggat t 21

<210> 868
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 868
gccaguggac gauccagaat t 21

<210> 869
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 869
ggacgaucca gaacaggagt t 21

<210> 870
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 870
acaggaggcu guguggcuut t 21

<210> 871
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 871
cugugguggcu ugcgcaucct t 21

<210> 872
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 872
ugcgcauccu gcagcccuat t 21

<210> 873
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 873
agcccuacgc cgagaggaut t 21

<210> 874
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 874
ccgagaggau ccccguggut t 21

<210> 875
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 875
ccgugguggc cacggccggt t 21

<210> 876
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 876
ccacggccgg gaucaccaut t 21

<210> 877
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 877
ggaucaccau caacuucact t 21

<210> 878
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 878
ucaacuucac cucccagaut t 21

<210> 879
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 879
cccagaucuc ccucaccggt t 21

<210> 880
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 880
cccucaccgg gcccggugut t 21

<210> 881
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 881
cccggugugc gggugcacut t 21

<210> 882
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 882
gcuuguacaa ccagucggat t 21

<210> 883
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 883
acaaccaguc ggaccccugt t 21

<210> 884
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 884
accccugccc uggagaguut t 21

<210> 885
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 885
ccuggagagu uccucuguut t 21

<210> 886
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 886
ucuguucugu gaauggacut t 21

<210> 887
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 887
gaauggacuc ugugucccut t 21

<210> 888
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 888
cugugucccu gccugugaut t 21

<210> 889
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 889
cugccuguga uggggucaat t 21

<210> 890
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 890
ggucaaggac ugccccaact t 21

<210> 891
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 891
ugccccaacg gccuggaugt t 21

<210> 892
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 892
cggccuggau gagagaaact t 21

<210> 893
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 893
gagagaaacu gcguuugcat t 21

<210> 894
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 894
uuugcagagc cacauuccat t 21

<210> 895
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 895
gccacauucc agugcaaagt t 21

<210> 896
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 896
gugcaaagag gacagcacat t 21

<210> 897
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 897
gaggacagca caugcaucut t 21

<210> 898
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 898
gcaucucacu gcccaaggut t 21

<210> 899
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 899
gcccaagguc ugugaugggt t 21

<210> 900
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 900
ugugaugggc agccugauut t 21

<210> 901
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 901
gcagccugau ugucucaact t 21

<210> 902
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 902
gucucaacgg cagcgacgat t 21

<210> 903
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 903
gcgacgaaga gcagugccat t 21

<210> 904
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 904
agcagugcca ggaaggggut t 21

<210> 905
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 905
gaaggggugc caugugggat t 21

<210> 906
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 906
ccauguggga cauucaccut t 21

<210> 907
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 907
cauucaccuu ccagugugat t 21

<210> 908
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 908
cagugugagg accggagcut t 21

<210> 909
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 909
gaccggagcu gcgugaagat t 21

<210> 910
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 910
cugcgugaag aagcccaact t 21

<210> 911
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 911
agcccaaccc gcagugugat t 21

<210> 912
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 912
cagugugaug ggcggcccgt t 21

<210> 913
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 913
gcggcccgac ugcagggact t 21

<210> 914
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 914
cugcagggac ggcucggaut t 21

<210> 915
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 915
acggcucgga ugaggagcat t 21

<210> 916
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 916
ugaggagcac ugugacugut t 21

<210> 917
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 917
cugugacugu ggccuccagt t 21

<210> 918
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 918
gccuccaggg ccccuccagt t 21

<210> 919
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 919
ccccuccagc cgcauuguut t 21

<210> 920
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 920
ccgcauuguu gguggagcut t 21

<210> 921
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 921
guggagcugu guccuccgat t 21

<210> 922
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 922
cuccgagggu gaguggccat t 21

<210> 923
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 923
gggugagugg ccauggcagt t 21

<210> 924
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 924
auggcaggcc agccuccagt t 21

<210> 925
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 925
ccuccagguu cggggucgat t 21

<210> 926
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 926
gguucggggu cgacacauct t 21

<210> 927
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 927
acaucugugg gggggcccut t 21

<210> 928
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 928
gugggggggc ccucaucgct t 21

<210> 929
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 929
aucgcugacc gcugggugat t 21

<210> 930
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 930
accgcugggu gauaacagct t 21

<210> 931
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 931
ugauaacagc ugcccacugt t 21

<210> 932
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 932
cccacugcuu ccaggaggat t 21

<210> 933
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 933
ccaggaggac agcauggcct t 21

<210> 934
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 934
acagcauggc cuccacggut t 21

<210> 935
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 935
ccacggugcu guggaccgut t 21

<210> 936
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 936
ggaccguguu ccugggcaat t 21

<210> 937
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 937
uccugggcaa gguguggcat t 21

<210> 938
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 938
gugуggcaga acucgcgcut t 21

<210> 939
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 939
gaacucgcgc uggccuggat t 21

<210> 940
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 940
ggccuggaga gguguccuut t 21

<210> 941
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 941
agguguccuu caaggugagt t 21

<210> 942
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 942
caaggugagc cgccugcuct t 21

<210> 943
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 943
gccugcuccu gcacccguat t 21

<210> 944
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 944
gcacccguac cacgaagagt t 21

<210> 945
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 945
ccacgaagag gacagccaut t 21

<210> 946
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 946
aggacagcca ugacuacgat t 21

<210> 947
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 947
acuacgacgu ggcgcugcut t 21

<210> 948
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 948
uggcgcugcu gcagcucgat t 21

<210> 949
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 949
agcucgacca cccgguggut t 21

<210> 950
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 950
ccgguggugc gcucggccgt t 21

<210> 951
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 951
ugcgcucggc cgccgugcgt t 21

<210> 952
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 952
ccgugcgccc cgucugccut t 21

<210> 953
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 953
ccgucugccu gcccgcgcgt t 21

<210> 954
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 954
ccgcgcgcuc ccacuucuut t 21

<210> 955
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 955
cccacuucuu cgagcccggt t 21

<210> 956
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 956
gagcccggcc ugcacugcut t 21

<210> 957
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 957
ggccugcacu gcuggauuat t 21

<210> 958
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 958
uggauuacgg gcuggggcgt t 21

<210> 959
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 959
gcuggggcgc cuugcgcgat t 21

<210> 960
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 960
ugcgcgaggg cggccccaut t 21

<210> 961
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 961
agggcggccc caucagcaat t 21

<210> 962
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 962
ucagcaacgc ucugcagaat t 21

<210> 963
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 963
ugcagaaagu ggaugugcat t 21

<210> 964
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 964
aaguggaugu gcaguugaut t 21

<210> 965
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 965
gcaguugauc ccacaggact t 21

<210> 966
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 966
cacaggaccu gugcagcgat t 21

<210> 967
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 967
gcagcgaggu cuaucgcuat t 21

<210> 968
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 968
gucuaucgcu accaggugat t 21

<210> 969
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 969
ccaggugacg ccacgcaugt t 21

<210> 970
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 970
ccacgcaugc ugugugccgt t 21

<210> 971
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 971
cugugugccg gcuaccgcat t 21

<210> 972
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 972
accgcaaggg caagaaggat t 21

<210> 973
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 973
gcaagaagga ugccugucat t 21

<210> 974
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 974
gccugucagg gugacucagt t 21

<210> 975
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 975
gugacucagg ugguccgcut t 21

<210> 976
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 976
gugguccgcu ggugugcaat t 21

<210> 977
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 977
uggugugcaa ggcacucagt t 21

<210> 978
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 978
gcacucagug gccgcuggut t 21

<210> 979
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 979
gccgcugguu ccuggcgggt t 21

<210> 980
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 980
uccuggcggg gcuggucagt t 21

<210> 981
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 981
gcuggucagc uggggccugt t 21

<210> 982
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 982
gggccugggc uguggccggt t 21

<210> 983
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 983
ggcuguggcc ggccuaacut t 21

<210> 984
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 984
cuaacuacuu cggcgucuat t 21

<210> 985
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 985
cggcgucuac acccgcauct t 21

<210> 986
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 986
acacccgcau cacaggugut t 21

<210> 987
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 987
acagguguga ucagcuggat t 21

<210> 988
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 988
ucagcuggau ccagcaagut t 21

<210> 989
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 989
cagcaagugg ugaccugagt t 21

<210> 990
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 990
ugaccugagg aacugcccct t 21

<210> 991
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 991
ggaacugccc cccugcaaat t 21

<210> 992
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 992
cugcaaagca gggcccacct t 21

<210> 993
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 993
gcagggccca ccuccuggat t 21

<210> 994
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 994
ccuccuggac ucagagagct t 21

<210> 995
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 995
cucagagagc ccagggcaat t 21

<210> 996
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 996
ccagggcaac ugccaagcat t 21

<210> 997
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 997
ggacaaguau ucuggcgggt t 21

<210> 998
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 998
cuggcggggg gugggggagt t 21

<210> 999
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 999
ggguggggga gagagcaggt t 21

<210> 1000
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1000
agagagcagg cccuguggut t 21

<210> 1001
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1001
cccuguggug gcaggaggut t 21

<210> 1002
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1002
ggagguggca ucuugucuct t 21

<210> 1003
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1003
caucuugucu cgucccugat t 21

<210> 1004
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1004
cccugauguc ugcuccagut t 21

<210> 1005
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1005
cugcuccagu gauggcaggt t 21

<210> 1006
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1006
auggcaggag gauggagaat t 21

<210> 1007
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1007
ggauggagaa gugccagcat t 21

<210> 1008
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1008
ugccagcagc ugggggucat t 21

<210> 1009
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1009
agcugggggu caagacguct t 21

<210> 1010
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1010
ucaagacguc cccugaggat t 21

<210> 1011
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1011
cccugaggac ccaggcccat t 21

<210> 1012
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1012
gcccacaccc agcccuucut t 21

<210> 1013
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1013
agcccuucug ccucccaaut t 21

<210> 1014
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1014
ccucccaauu cucucuccut t 21

<210> 1015
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1015
cucucuccuc cgucccuut t 21

<210> 1016
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1016
uccgucccu uccuccacut t 21

<210> 1017
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1017
cuuccuccac ugcugccuat t 21

<210> 1018
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1018
cugccuaaug caaggcagut t 21

<210> 1019
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1019
gcaaggcagu ggcucagcat t 21

<210> 1020
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1020
uggcucagca gcaagaaugt t 21

<210> 1021
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1021
caagaaugcu gguucuacat t 21

<210> 1022
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1022
ugguucuaca ucccgaggat t 21

<210> 1023
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1023
cccgaggagu gucugaggut t 21

<210> 1024
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1024
gucugaggug cgccccacut t 21

<210> 1025
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1025
gccccacucu guacagaggt t 21

<210> 1026
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1026
cuguacagag gcuguuuggt t 21

<210> 1027
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1027
cuguuugggc agccuugcct t 21

<210> 1028
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1028
cuugccucca gagagcagat t 21

<210> 1029
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1029
uccagagagc agauuccagt t 21

<210> 1030
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1030
gauuccagcu ucggaagcct t 21

<210> 1031
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1031
gaauggaagg ugcucccaut t 21

<210> 1032
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1032
gugcucccau cggaggggat t 21

<210> 1033
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1033
ucggagggga cccucagagt t 21

<210> 1034
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1034
cccucagagc ccuggagact t 21

<210> 1035
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1035
gagacugcca ggugggccut t 21

<210> 1036
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1036
aggugggccu gcugccacut t 21

<210> 1037
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1037
cugccacugu aagccaaaat t 21

<210> 1038
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1038
cuguaagcca aaaggugggt t 21

<210> 1039
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1039
guggggaagu ccugacucct t 21

<210> 1040
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1040
ccugacucca ggguccuugt t 21

<210> 1041
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1041
ggguccuugc cccaccccut t 21

<210> 1042
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1042
gccccacccc ugccugccat t 21

<210> 1043
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1043
ccugccaccu gggcccucat t 21

<210> 1044
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1044
cugggcccuc acagcccagt t 21

<210> 1045
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1045
ucacagccca gacccucact t 21

<210> 1046
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1046
cucacuggga ggugagcuct t 21

<210> 1047
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1047
ggugagcuca gcugcccuut t 21

<210> 1048
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1048
uggaauaaag cugccugaut t 21

<210> 1049
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1049
cuggacuggg ucuggcucat t 21

<210> 1050
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1050
accagagcug gacuggguct t 21

<210> 1051
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1051
cagagggcag gcaccagagt t 21

<210> 1052
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1052
ucagcucgca ccagagggct t 21

<210> 1053
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1053
ucucagguca gcucgcacct t 21

<210> 1054
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1054
ggaagugcau cucaggucat t 21

<210> 1055
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1055
cacagaggag ggaagugcat t 21

<210> 1056
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1056
gugccgagac agcucacagt t 21

<210> 1057
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1057
ugcaaguggg ugccgagact t 21

<210> 1058
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1058
cggcagugac ugcaaguggt t 21

<210> 1059
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1059
aacaucaggc ggcagugact t 21

<210> 1060
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1060
aagaguaaca acaucaggct t 21

<210> 1061
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1061
uuuuggagug gaagaguaat t 21

<210> 1062
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1062
acgggcaucc uuuuggagut t 21

<210> 1063
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1063
ggggccucgg ccacgggcat t 21

<210> 1064
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1064
accugggggg ccucggccat t 21

<210> 1065
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1065
cugcccgcca gccaccuggt t 21

<210> 1066
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1066
ccuccguccc ccugcccgct t 21

<210> 1067
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1067
cucgccauca ccuccgucct t 21

<210> 1068
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1068
uccgcuuccu cgccaucact t 21

<210> 1069
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1069
uccccuccgg cuccgcuuct t 21

<210> 1070
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1070
cuugaacauc cccuccggct t 21

<210> 1071
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1071
uccucacagg ccuugaacat t 21

<210> 1072
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1072
ucucuuggag uccucacagt t 21

<210> 1073
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1073
cgggcuuuuc ucuuggagut t 21

<210> 1074
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1074
ggcggaggua gccccgggct t 21

<210> 1075
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1075
aggggcacca ggcggaggut t 21

<210> 1076
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1076
acaaacaggg gcaccaggct t 21

<210> 1077
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1077
agggccagca gcacaaacat t 21

<210> 1078
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1078
agcacgagca gggccagcat t 21

<210> 1079
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1079
cgccgaagcc agcacgagct t 21

<210> 1080
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1080
agaguagcac ccccgccgat t 21

<210> 1081
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1081
cagaguagca cccccgccgt t 21

<210> 1082
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1082
ccagaguagc acccccgcct t 21

<210> 1083
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1083
accagaguag cacccccgct t 21

<210> 1084
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1084
uaccagagua gcacccccgt t 21

<210> 1085
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1085
auaccagagu agcacccccct t 21

<210> 1086
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1086
aaauaccaga guagcaccct t 21

<210> 1087
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1087
gaaauaccag aguagcacct t 21

<210> 1088
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1088
ggaaauacca gaguagcact t 21

<210> 1089
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1089
uaggaaauac cagaguagct t 21

<210> 1090
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1090
cuaggaaaua ccagaguagt t 21

<210> 1091
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1091
ccuaggaaau accagaguat t 21

<210> 1092
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1092
cccuaggaaa uaccagagut t 21

<210> 1093
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1093
acccuaggaa auaccagagt t 21

<210> 1094
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1094
guacccuagg aaauaccagt t 21

<210> 1095
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1095
cuuguacccu aggaaauact t 21

<210> 1096
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1096
ccuuguaccc uaggaaauat t 21

<210> 1097
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1097
gccuuguacc cuaggaaaut t 21

<210> 1098
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1098
cgccuuguac ccuaggaaat t 21

<210> 1099
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1099
ccgccuugua cccuaggaat t 21

<210> 1100
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1100
cuccgccuug uacccuaggt t 21

<210> 1101
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1101
ccuccgccuu guacccuagt t 21

<210> 1102
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1102
accuccgccu uguacccuat t 21

<210> 1103
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1103
caccuccgcc uuguacccut t 21

<210> 1104
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1104
ucaccuccgc cuuguaccct t 21

<210> 1105
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1105
aucaccuccg ccuuguacct t 21

<210> 1106
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1106
caucaccucc gccuuguact t 21

<210> 1107
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1107
ccaucaccuc cgccuuguat t 21

<210> 1108
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1108
accaucaccu ccgccuugut t 21

<210> 1109
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1109
gaccaucacc uccgccuugt t 21

<210> 1110
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1110
ugaccaucac cuccgccuut t 21

<210> 1111
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1111
cugaccauca ccuccgccut t 21

<210> 1112
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1112
uacaccuggc ugaccaucat t 21

<210> 1113
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1113
acugccugag uacaccuggt t 21

<210> 1114
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1114
uugaguacac gcagacugct t 21

<210> 1115
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1115
guggcgauug aguacacgct t 21

<210> 1116
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1116
auccugggag aaguggcgat t 21

<210> 1117
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1117
gcggguaaga uccugggagt t 21

<210> 1118
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1118
acuagauucc cggcggguat t 21

<210> 1119
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1119
gaaggcacua gauucccggt t 21

<210> 1120
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1120
uuucacugcg gaaggcacut t 21

<210> 1121
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1121
ugggcuuugg cgguuucact t 21

<210> 1122
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1122
caucuucugg gcuuuggcgt t 21

<210> 1123
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1123
gcuccuugag caucuucugt t 21

<210> 1124
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1124
cuggugauga gcuccuugat t 21

<210> 1125
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1125
uucccaggcg ggugcuggut t 21

<210> 1126
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1126
uuguaguaag uucccaggct t 21

<210> 1127
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1127
cuggaguugu aguaaguuct t 21

<210> 1128
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1128
aauagacgga gcuggaguut t 21

<210> 1129
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1129
uccccaaagg aauagacggt t 21

<210> 1130
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1130
gugagggguc ccucccccaat t 21

<210> 1131
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1131
agaagaagca ggugaggggt t 21

<210> 1132
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1132
aaugaaccag aagaagcagt t 21

<210> 1133
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1133
gauuuggaga augaaccagt t 21

<210> 1134
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1134
gugcucgggg auuuggagat t 21

<210> 1135
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1135
aucagccggc ggugcucggt t 21

<210> 1136
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1136
ucggggcuca gcaucagcct t 21

<210> 1137
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1137
ugcaccaccu cggggcucat t 21

<210> 1138
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1138
accagcagug ccugcaccat t 21

<210> 1139
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1139
uccuccacca gcagugccut t 21

<210> 1140
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1140
uggacagcag cuccuccact t 21

<210> 1141
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1141
gagcuguuga cuguggacat t 21

<210> 1142
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1142
acggcagccg agcuguugat t 21

<210> 1143
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1143
uguaggggac ggcagccgat t 21

<210> 1144
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1144
uaggcccucg ggguccacut t 21

<210> 1145
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1145
uccaggauca cuaggcccut t 21

<210> 1146
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1146
cuggcuucca ggaucacuat t 21

<210> 1147
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1147
augucuuuca cacuggcuut t 21

<210> 1148
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1148
aaugcagcua ugucuuucat t 21

<210> 1149
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1149
cagcguggaa uucaaugcat t 21

<210> 1150
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1150
cuggcccacg uagcuguagt t 21

<210> 1151
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1151
cuggcccugg cccacguagt t 21

<210> 1152
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1152
agccggagga ccuggcccut t 21

<210> 1153
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1153
gucaggcccc uucagccggt t 21

<210> 1154
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1154
aggccaggug gucaggccct t 21

<210> 1155
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1155
gcagcuggag gccagguggt t 21

<210> 1156
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1156
aggugccaca ggcagcuggt t 21

<210> 1157
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1157
ggcccugcag gugccacagt t 21

<210> 1158
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1158
gguccuuggg gcccugcagt t 21

<210> 1159
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1159
uugagcauga gguccuuggt t 21

<210> 1160
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1160
uccagccgga guuugagcat t 21

<210> 1161
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1161
cagcguccac uccagccggt t 21

<210> 1162
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1162
ccggcacucu gccagcguct t 21

<210> 1163
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1163
ucggucccgg cacucugcct t 21

<210> 1164
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1164
ucauacaugg ccagucggut t 21

<210> 1165
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1165
ccggccacgu cauacauggt t 21

<210> 1166
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1166
ucuccagggg cccggccact t 21

<210> 1167
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1167
augagccucu ucuccagggt t 21

<210> 1168
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1168
gaggugauga gccucuucut t 21

<210> 1169
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1169
ugcagccgua caccgaggut t 21

<210> 1170
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1170
uccuggcggc ugcagccgut t 21

<210> 1171
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1171
accacgggcu ccuggcggct t 21

<210> 1172
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1172
agaaccucca ccacgggcut t 21

<210> 1173
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1173
ccgacgccag aaccuccact t 21

<210> 1174
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1174
augauggccc ccgacgccat t 21

<210> 1175
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1175
cagacgaccg ccaugauggt t 21

<210> 1176
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1176
ccuucuucca gacgaccgct t 21

<210> 1177
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1177
cugugcaggc ccuucuucct t 21

<210> 1178
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1178
gucguaguag cugugcaggt t 21

<210> 1179
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1179
agcacgaagg ggucguagut t 21

<210> 1180
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1180
ugcacggaga gcacgaaggt t 21

<210> 1181
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1181
aagaccaccg gcugcacggt t 21

<210> 1182
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1182
caggccugga agaccaccgt t 21

<210> 1183
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1183
agguucacuu cacaggccut t 21

<210> 1184
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1184
uccagcguca gguucacuut t 21

<210> 1185
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1185
gagccuguug uccagcguct t 21

<210> 1186
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1186
ugggagucga gccuguugut t 21

<210> 1187
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1187
cugaggacgc ccugggagut t 21

<210> 1188
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1188
uagcugggga aguacggggt t 21

<210> 1189
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1189
gcgaguagua gcuggggaat t 21

<210> 1190
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1190
uggguuuggg gcgaguagut t 21

<210> 1191
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1191
caggagcagu ggguuugggt t 21

<210> 1192
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1192
accgugaggu gccaggagct t 21

<210> 1193
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1193
agagagggca ccgugaggut t 21

<210> 1194
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1194
caagccguag uccagagagt t 21

<210> 1195
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1195
agagggccaa gccguaguct t 21

<210> 1196
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1196
uaggcaucaa accagagggt t 21

<210> 1197
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1197
cagugcauag gcaucaaact t 21

<210> 1198
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1198
acuucugccu ccucagugct t 21

<210> 1199
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1199
aaaucauacu ucugccucct t 21

<210> 1200
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1200
ugggugcacg gcaaaucaut t 21

<210> 1201
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1201
uccacuggcc cugggugcat t 21

<210> 1202
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1202
uucuggaucg uccacuggct t 21

<210> 1203
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1203
cuccuguucu ggaucgucct t 21

<210> 1204
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1204
aagccacaca gccuccugut t 21

<210> 1205
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1205
ggaugcgcaa gccacacagt t 21

<210> 1206
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1206
uagggcugca ggaugcgcat t 21

<210> 1207
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1207
auccucucgg cguagggcut t 21

<210> 1208
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1208
accacgggga uccucucggt t 21

<210> 1209
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1209
ccggccgugg ccaccacggt t 21

<210> 1210
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1210
auggugaucc cggccguggt t 21

<210> 1211
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1211
gugaaguuga uggugaucct t 21

<210> 1212
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1212
aucugggagg ugaaguugat t 21

<210> 1213
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1213
ccggugaggg agaucugggt t 21

<210> 1214
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1214
acaccgggcc cggugagggt t 21

<210> 1215
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1215
agugcacccg cacaccgggt t 21

<210> 1216
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1216
uccgacuggu uguacaagct t 21

<210> 1217
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1217
cagggguccg acugguugut t 21

<210> 1218
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1218
aacucuccag ggcaggggut t 21

<210> 1219
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1219
aacagaggaa cucuccaggt t 21

<210> 1220
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1220
aguccauuca cagaacagat t 21

<210> 1221
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1221
agggacacag aguccauuct t 21

<210> 1222
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1222
aucacaggca gggacacagt t 21

<210> 1223
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1223
uugaccccau cacaggcagt t 21

<210> 1224
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1224
guuggggcag uccuugacct t 21

<210> 1225
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1225
cauccaggcc guuggggcat t 21

<210> 1226
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1226
guuucucuca uccaggccgt t 21

<210> 1227
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1227
ugcaaacgca guuucucuct t 21

<210> 1228
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1228
uggaaugugg cucugcaaat t 21

<210> 1229
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1229
cuuugcacug gaauguggct t 21

<210> 1230
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1230
ugugcugucc ucuuugcact t 21

<210> 1231
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1231
agaugcaugu gcuguccuct t 21

<210> 1232
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1232
accuugggca gugagaugct t 21

<210> 1233
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1233
cccaucacag accuugggct t 21

<210> 1234
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1234
aaucaggcug cccaucacat t 21

<210> 1235
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1235
guugagacaa ucaggcugct t 21

<210> 1236
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1236
ucgucgcugc cguugagact t 21

<210> 1237
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1237
uggcacugcu cuucgucgct t 21

<210> 1238
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1238
accccuuccu ggcacugcut t 21

<210> 1239
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1239
ucccacaugg caccccuuct t 21

<210> 1240
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1240
aggugaaugu cccacauggt t 21

<210> 1241
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1241
ucacacugga aggugaaugt t 21

<210> 1242
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1242
agcuccgguc cucacacugt t 21

<210> 1243
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1243
ucuucacgca gcuccgguct t 21

<210> 1244
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1244
guugggcuuc uucacgcagt t 21

<210> 1245
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1245
ucacacugcg gguugggcut t 21

<210> 1246
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1246
cgggccgccc aucacacugt t 21

<210> 1247
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1247
gucccugcag ucgggccgct t 21

<210> 1248
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1248
auccgagccg ucccugcagt t 21

<210> 1249
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1249
ugcuccucau ccgagccgut t 21

<210> 1250
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1250
acagucacag ugcuccucat t 21

<210> 1251
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1251
cuggaggcca cagucacagt t 21

<210> 1252
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1252
cuggaggggc ccuggaggct t 21

<210> 1253
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1253
aacaaugcgg cuggaggggt t 21

<210> 1254
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1254
agcuccacca acaaugcggt t 21

<210> 1255
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1255
ucggaggaca cagcuccact t 21

<210> 1256
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1256
uggccacuca cccucggagt t 21

<210> 1257
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1257
cugccauggc cacucaccct t 21

<210> 1258
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1258
cuggaggcug gccugccaut t 21

<210> 1259
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1259
ucgaccccga accuggaggt t 21

<210> 1260
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1260
gaugugucga ccccgaacct t 21

<210> 1261
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1261
agggcccccc cacagaugut t 21

<210> 1262
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1262
gcgaugaggg ccccccact t 21

<210> 1263
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1263
ucacccagcg gucagcgaut t 21

<210> 1264
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1264
gcuguuauca cccagcggut t 21

<210> 1265
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1265
cagugggcag cuguuaucat t 21

<210> 1266
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1266
uccuccugga agcagugggt t 21

<210> 1267
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1267
ggccaugcug uccuccuggt t 21

<210> 1268
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1268
accguggagg ccaugcugut t 21

<210> 1269
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1269
acgguccaca gcaccguggt t 21

<210> 1270
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1270
uugcccagga acacggucct t 21

<210> 1271
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1271
ugccacaccu ugcccaggat t 21

<210> 1272
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1272
agcgcgaguu cugccacact t 21

<210> 1273
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1273
uccaggccag cgcgaguuct t 21

<210> 1274
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1274
aaggacaccu cuccaggcct t 21

<210> 1275
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1275
cucaccuuga aggacaccut t 21

<210> 1276
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1276
gagcaggcgg cucaccuugt t 21

<210> 1277
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1277
uacgggugca ggagcaggct t 21

<210> 1278
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1278
cucuucgugg uacgggugct t 21

<210> 1279
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1279
auggcugucc ucuucguggt t 21

<210> 1280
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1280
ucguagucau ggcuguccut t 21

<210> 1281
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1281
agcagcgcca cgucguagut t 21

<210> 1282
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1282
ucgagcugca gcagcgccat t 21

<210> 1283
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1283
accaccgggu ggucgagcut t 21

<210> 1284
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1284
cggccgagcg caccaccggt t 21

<210> 1285
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1285
cgcacggcgg ccgagcgcat t 21

<210> 1286
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1286
aggcagacgg ggcgcacggt t 21

<210> 1287
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1287
cgcgcgggca ggcagacggt t 21

<210> 1288
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1288
aagaaguggg agcgcgcggt t 21

<210> 1289
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1289
ccgggcucga agaaguggggt t 21

<210> 1290
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1290
agcagugcag gccgggcuct t 21

<210> 1291
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1291
uaauccagca gugcaggcct t 21

<210> 1292
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1292
cgccccagcc cguaauccat t 21

<210> 1293
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1293
ucgcgcaagg cgccccagct t 21

<210> 1294
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1294
auggggccgc ccucgcgcat t 21

<210> 1295
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1295
uugcugaugg ggccgcccut t 21

<210> 1296
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1296
uucugcagag cguugcugat t 21

<210> 1297
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1297
ugcacaucca cuuucugcat t 21

<210> 1298
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1298
aucaacugca cauccacuut t 21

<210> 1299
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1299
guccuguggg aucaacugct t 21

<210> 1300
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1300
ucgcugcaca gguccugugt t 21

<210> 1301
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1301
uagcgauaga ccucgcugct t 21

<210> 1302
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1302
ucaccuggua gcgauagact t 21

<210> 1303
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1303
caugcguggc gucaccuggt t 21

<210> 1304
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1304
cggcacacag caugcguggt t 21

<210> 1305
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1305
ugcgguagcc ggcacacagt t 21

<210> 1306
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1306
uccuucuugc ccuugcggut t 21

<210> 1307
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1307
ugacaggcau ccuucuugct t 21

<210> 1308
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1308
cugagucacc cugacaggct t 21

<210> 1309
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1309
agcggaccac cugagucact t 21

<210> 1310
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1310
uugcacacca gcggaccact t 21

<210> 1311
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1311
cugagugccu ugcacaccat t 21

<210> 1312
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1312
accagcggcc acugagugct t 21

<210> 1313
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1313
cccgccagga accagcggct t 21

<210> 1314
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1314
cugaccagcc ccgccaggat t 21

<210> 1315
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1315
caggccccag cugaccagct t 21

<210> 1316
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1316
ccggccacag cccaggccct t 21

<210> 1317
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1317
aguuaggccg gccacagcct t 21

<210> 1318
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1318
uagacgccga aguaguuagt t 21

<210> 1319
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1319
gaugcgggug uagacgccgt t 21

<210> 1320
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1320
acaccuguga ugcgggugut t 21

<210> 1321
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1321
uccagcugau cacaccugut t 21

<210> 1322
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1322
acuugcugga uccagcugat t 21

<210> 1323
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1323
cucaggucac cacuugcugt t 21

<210> 1324
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1324
ggggcaguuc cucaggucat t 21

<210> 1325
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1325
uuugcagggg ggcaguucct t 21

<210> 1326
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1326
ggugggcccu gcuuugcagt t 21

<210> 1327
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1327
uccaggaggu gggcccugct t 21

<210> 1328
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1328
gcucucugag uccaggaggt t 21

<210> 1329
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1329
uugcccuggg cucucugagt t 21

<210> 1330
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1330
ugcuuggcag uugcccuggt t 21

<210> 1331
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1331
cccgccagaa uacuugucct t 21

<210> 1332
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1332
cucccccacc ccccgccagt t 21

<210> 1333
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1333
ccugcucucu cccccaccct t 21

<210> 1334
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1334
accacagggc cugcucucut t 21

<210> 1335
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1335
accuccugcc accacagggt t 21

<210> 1336
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1336
gagacaagau gccaccucct t 21

<210> 1337
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1337
ucagggacga gacaagaugt t 21

<210> 1338
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1338
acuggagcag acaucagggt t 21

<210> 1339
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1339
ccugccauca cuggagcagt t 21

<210> 1340
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1340
uucuccaucc uccugccaut t 21

<210> 1341
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1341
ugcuggcacu ucuccaucct t 21

<210> 1342
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1342
ugacccccag cugcuggcat t 21

<210> 1343
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1343
gacgucuuga cccccagcut t 21

<210> 1344
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1344
uccucagggg acgucuugat t 21

<210> 1345
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1345
ugggccuggg uccucagggt t 21

<210> 1346
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1346
agaagggcug gguguggggct t 21

<210> 1347
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1347
auugggaggc agaagggcut t 21

<210> 1348
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1348
aggagagaga auugggaggt t 21

<210> 1349
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1349
aaggggacgg aggagagagt t 21

<210> 1350
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1350
aguggaggaa ggggacggat t 21

<210> 1351
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1351
uaggcagcag uggaggaagt t 21

<210> 1352
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1352
acugccuugc auuaggcagt t 21

<210> 1353
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1353
ugcugagcca cugccuugct t 21

<210> 1354
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1354
cauucuugcu gcugagccat t 21

<210> 1355
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1355
uguagaacca gcauucuugt t 21

<210> 1356
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1356
uccucgggau guagaaccat t 21

<210> 1357
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1357
accucagaca cuccucgggt t 21

<210> 1358
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1358
agugggcgc accucagact t 21

<210> 1359
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1359
ccucuguaca gagugggct t 21

<210> 1360
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1360
ccaaacagcc ucuguacagt t 21

<210> 1361
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1361
ggcaaggcug cccaaacagt t 21

<210> 1362
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1362
ucugcucucu ggaggcaagt t 21

<210> 1363
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1363
cuggaaucug cucucuggat t 21

<210> 1364
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1364
ggcuuccgaa gcuggaauct t 21

<210> 1365
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1365
augggagcac cuuccauuct t 21

<210> 1366
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1366
uccccuccga ugggagcact t 21

<210> 1367
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1367
cucugagggu ccccuccgat t 21

<210> 1368
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1368
gucuccaggg cucugagggt t 21

<210> 1369
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1369
aggcccaccu ggcagucuct t 21

<210> 1370
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1370
aguggcagca ggcccaccut t 21

<210> 1371
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1371
uuuuggcuua caguggcagt t 21

<210> 1372
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1372
cccaccuuuu ggcuuacagt t 21

<210> 1373
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1373
ggagucagga cuuccccact t 21

<210> 1374
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético”

<400> 1374
caaggacccu ggagucaggt t 21

<210> 1375
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1375
aggggugggg caaggaccct t 21

<210> 1376
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1376
uggcaggcag gggugggggct t 21

<210> 1377
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1377
ugagggccca gguggcaggt t 21

<210> 1378
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido
sintético"

<400> 1378
cugggcugug agggcccagt t 21

<210> 1379
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1379
gugagggucu gggcugugat t 21

<210> 1380
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1380
gagcucaccu cccagugagt t 21

<210> 1381
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido
sintético"

<400> 1381
aagggcagcu gagcucacct t 21

<210> 1382
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético"

<400> 1382
aucaggcagc uuuauuccat t 21

RESUMEN

COMPOSICIONES DE ARNi DE TMPRSS6 Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS

La invención se refiere a agentes de ARNi, por ejemplo, agentes de ARNi bicatenario, que se dirigen al gen TMPRSS6, y a métodos de uso de tales agentes de ARNi para inhibir la expresión de TMPRSS6 y métodos de tratamiento de sujetos que tienen un trastorno asociado a TMPRSS6, tal como β-talasemia o hemocromatosis.

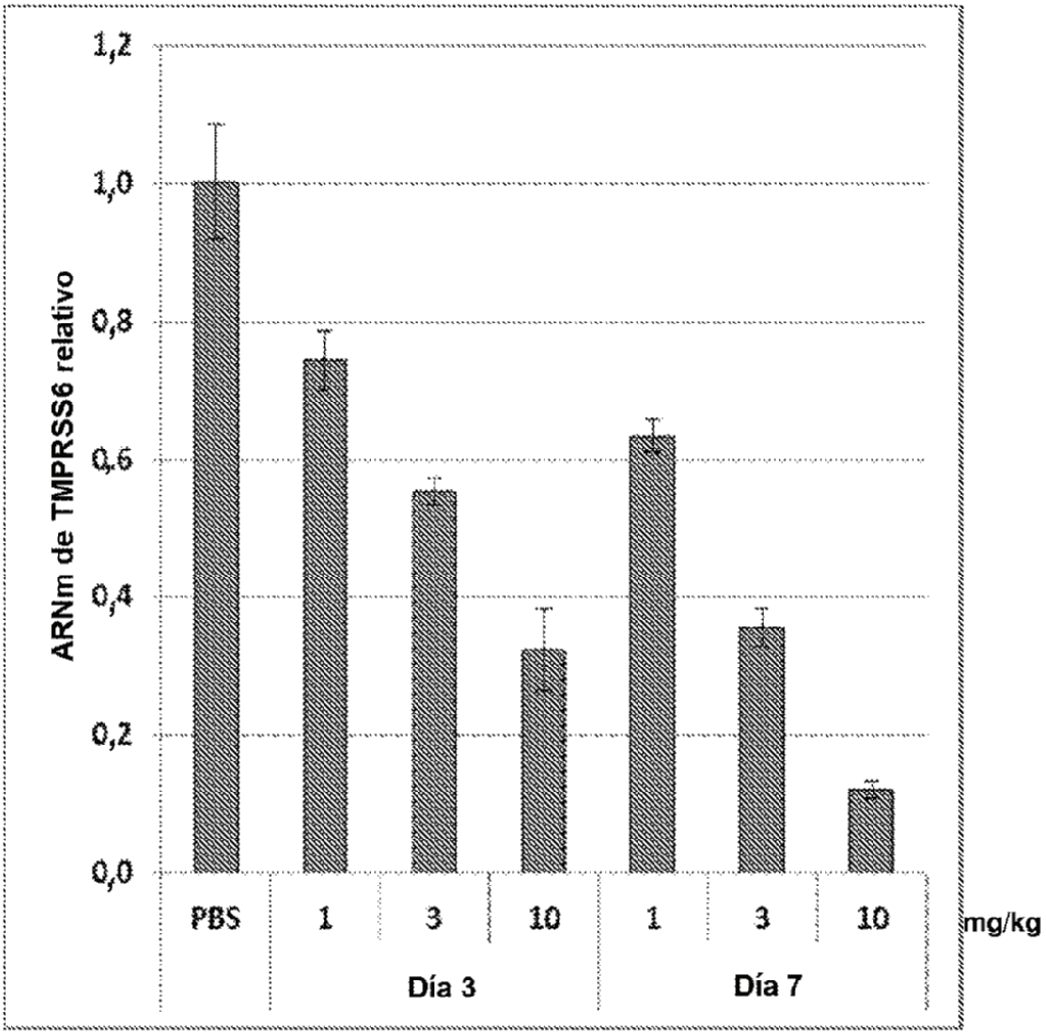

ARNm de TMPRSS6
ARNm de TMPRSS6 relativo
1,2
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
PBS
1
3
10
1
3
10
mg/kg
Día 3
Día 7

Figura 1

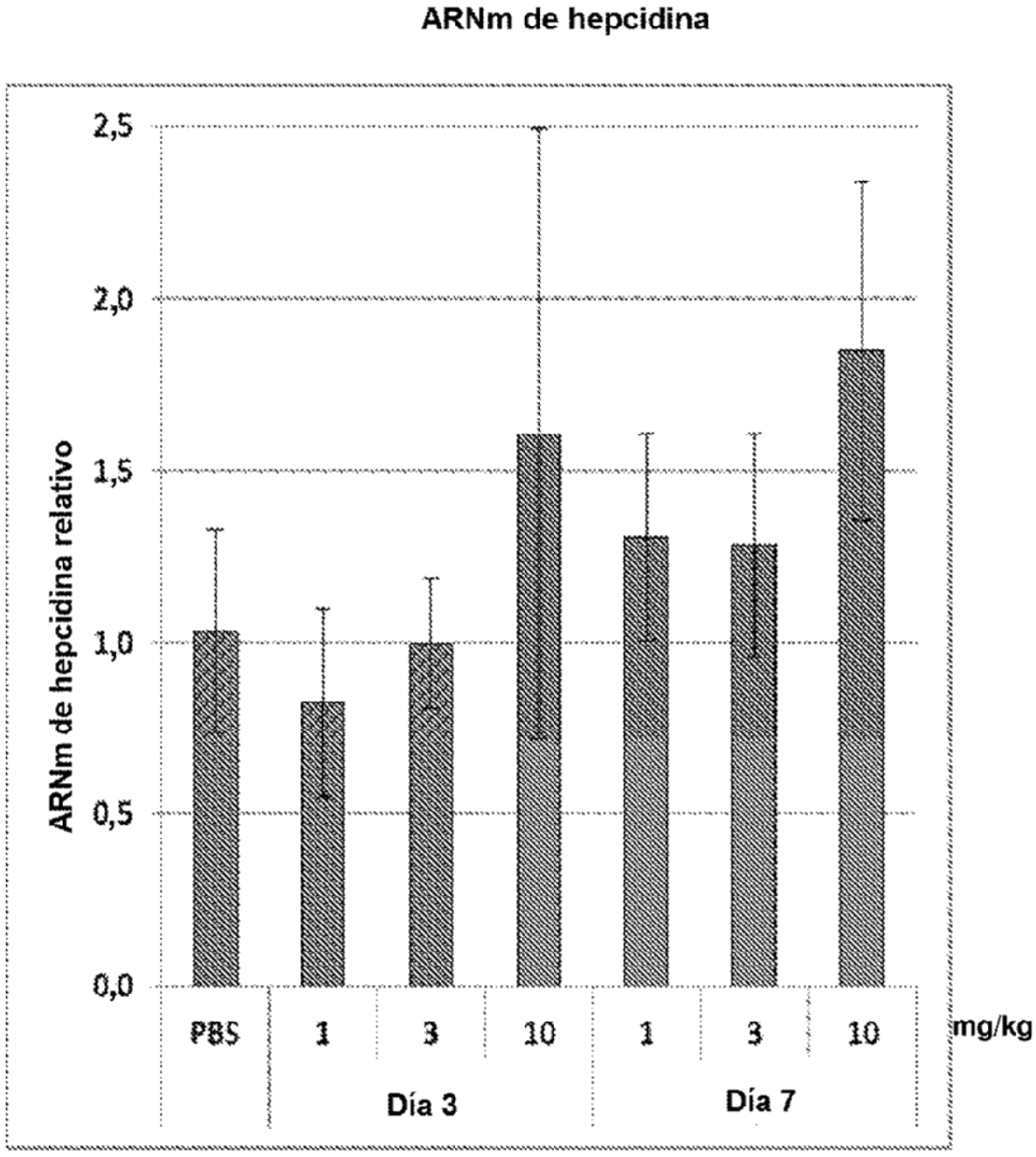

ARNm de hepcidina
ARNm de hepcidina relativo
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
PBS
1
3
10
1
3
10
mg/kg
Día 3
Día 7

Figura 2

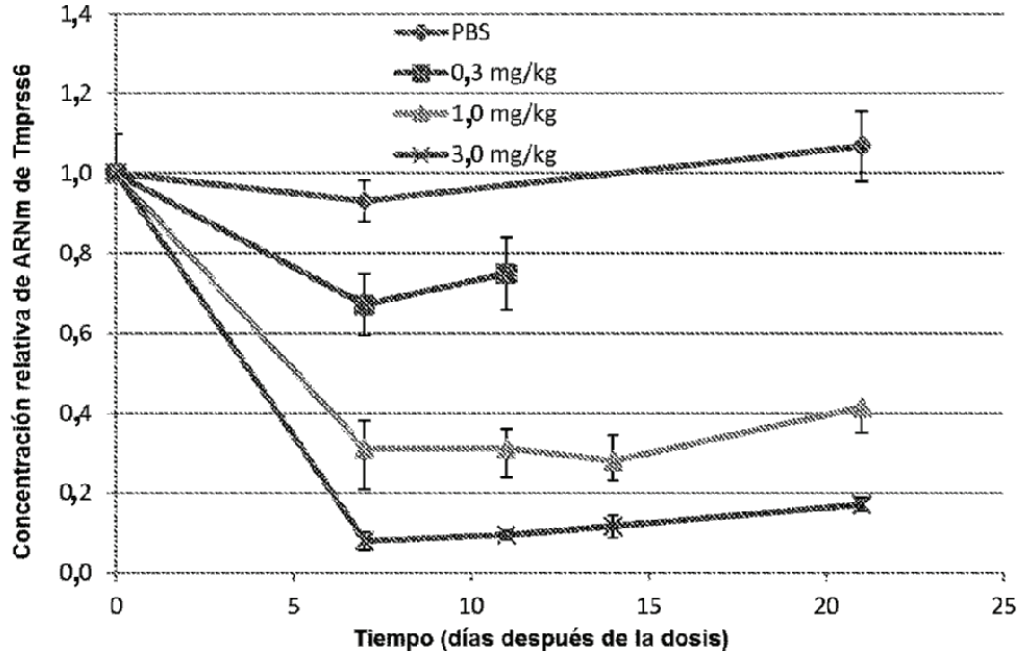


Figura 3A

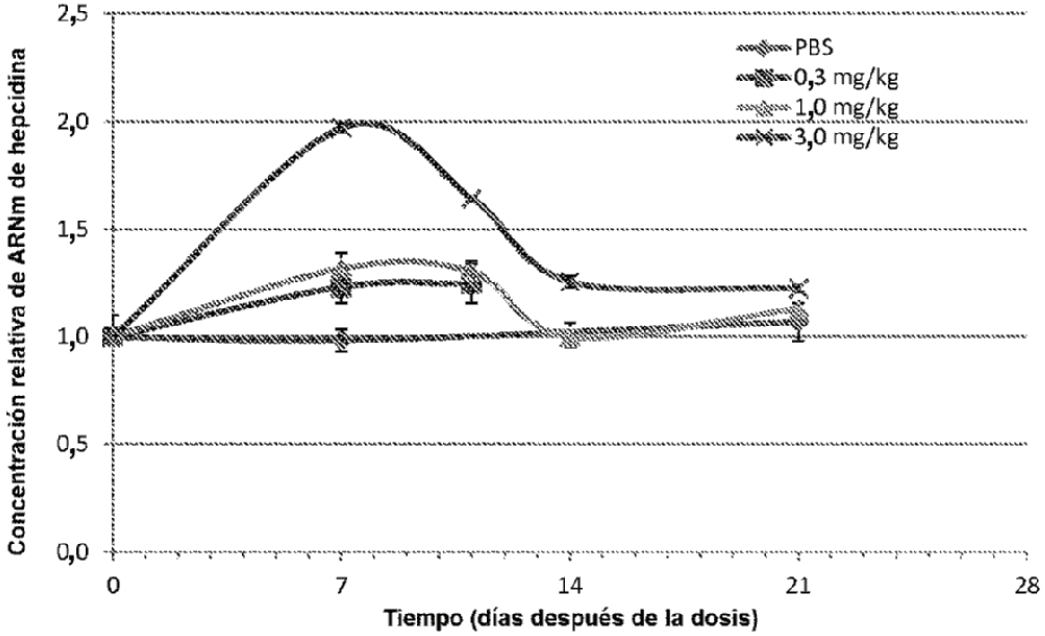


Figura 3B

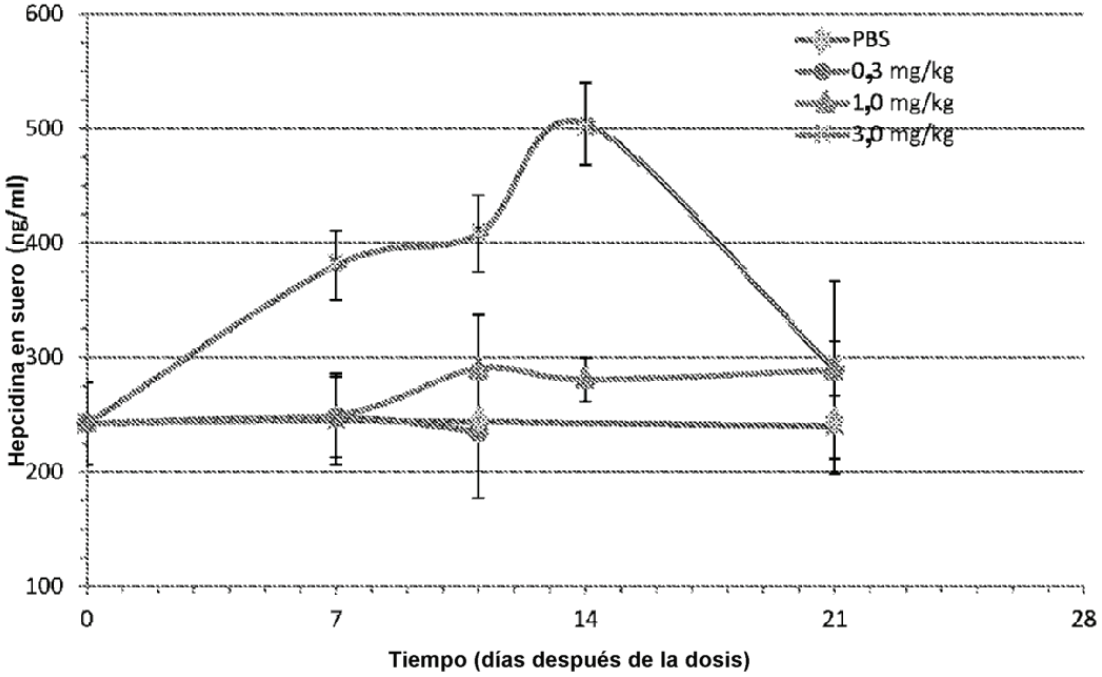


Figura 3C

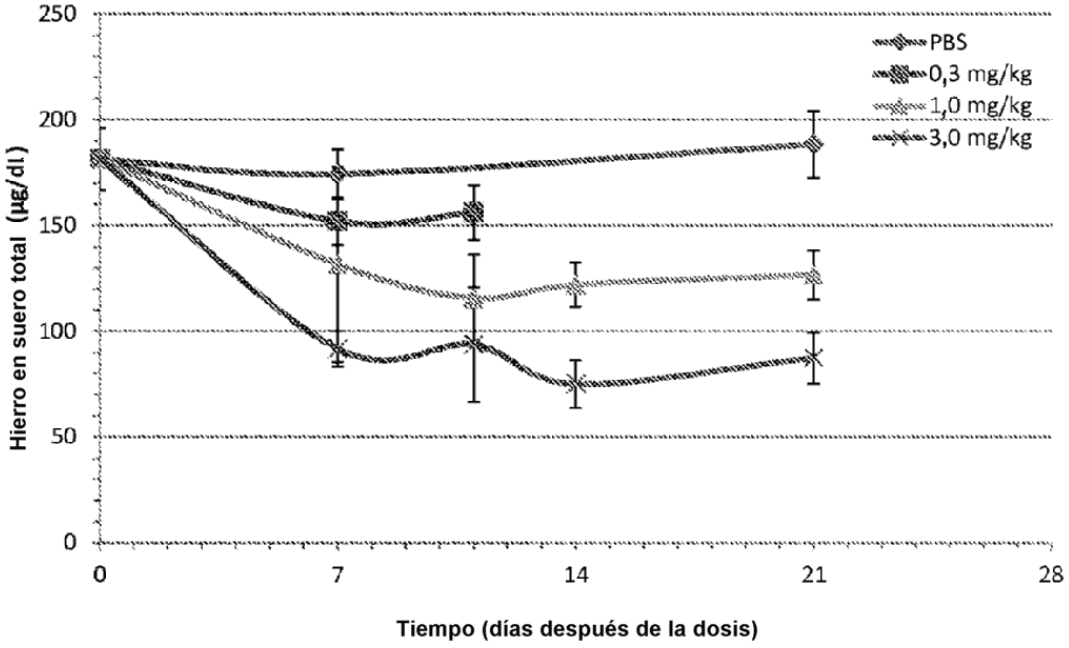


Figura 3D

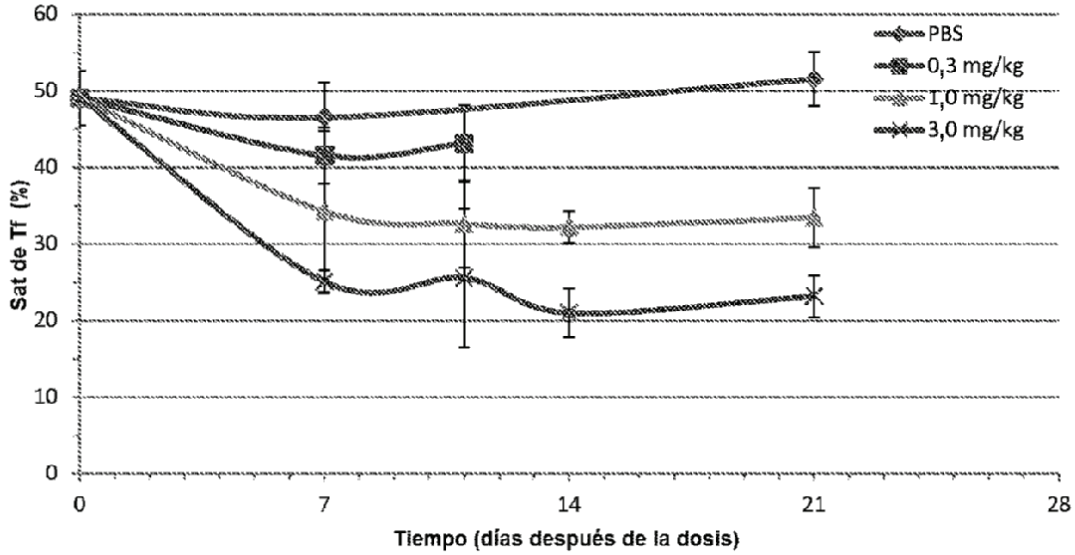


Figura 3E

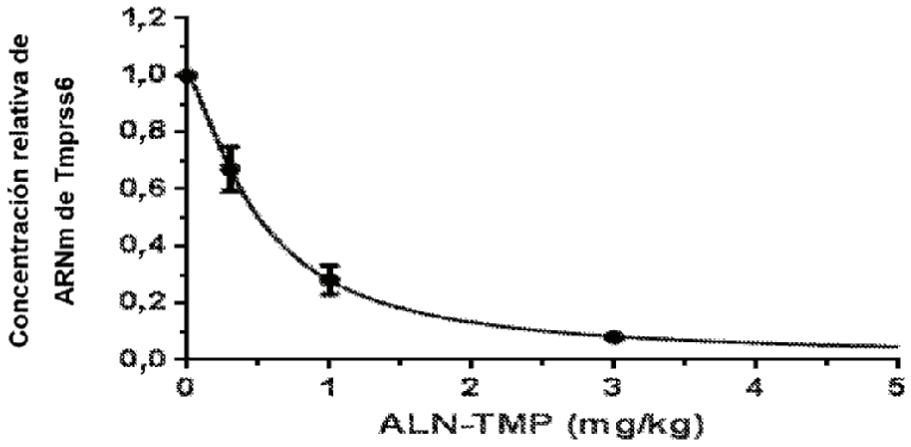


Figura 3F

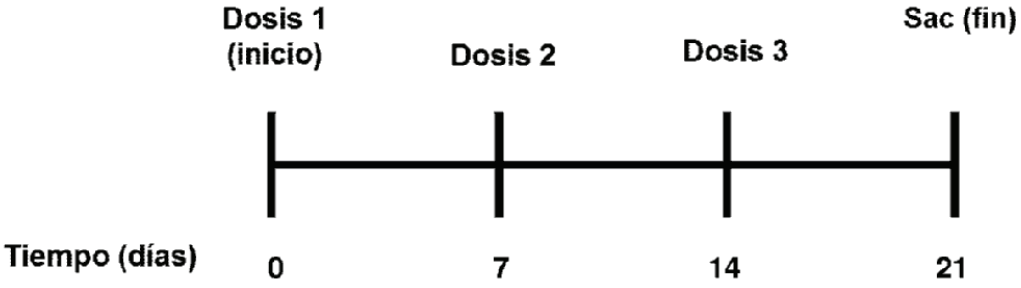


Figura 4A

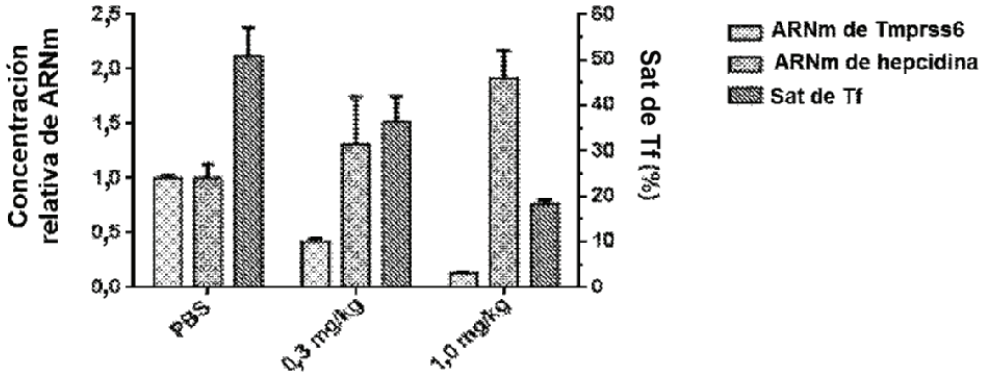


Figura 4B

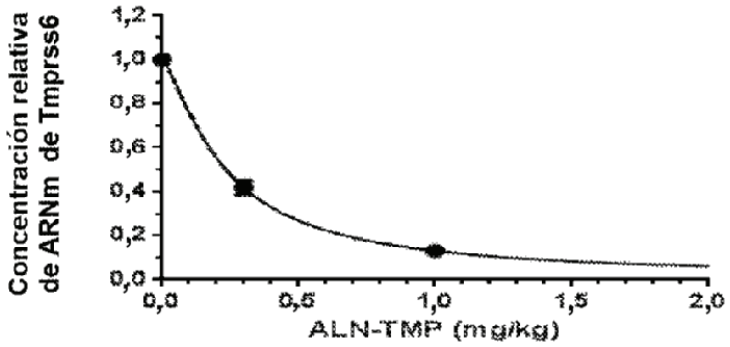


Figura 4C

Figura 5A

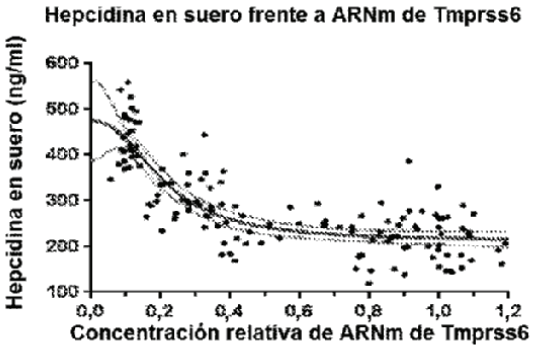


Figura 5B

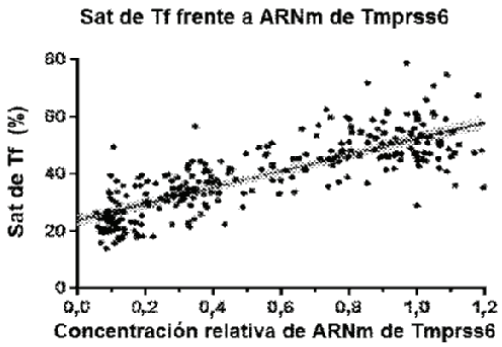


Figura 5C

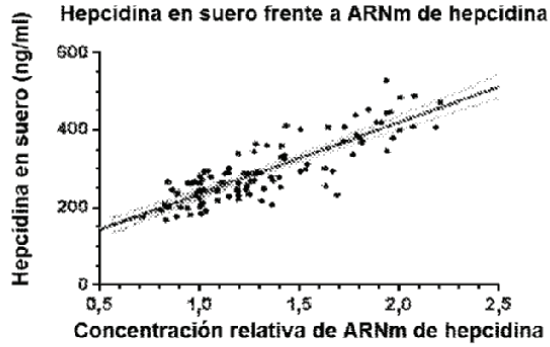
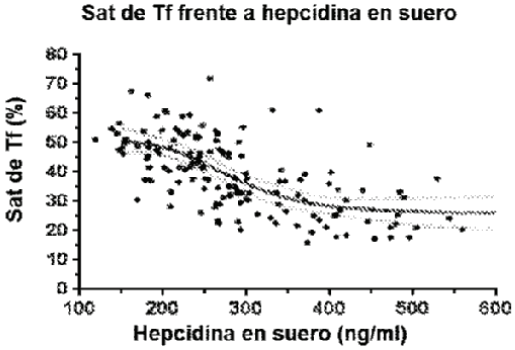


Figura 5D



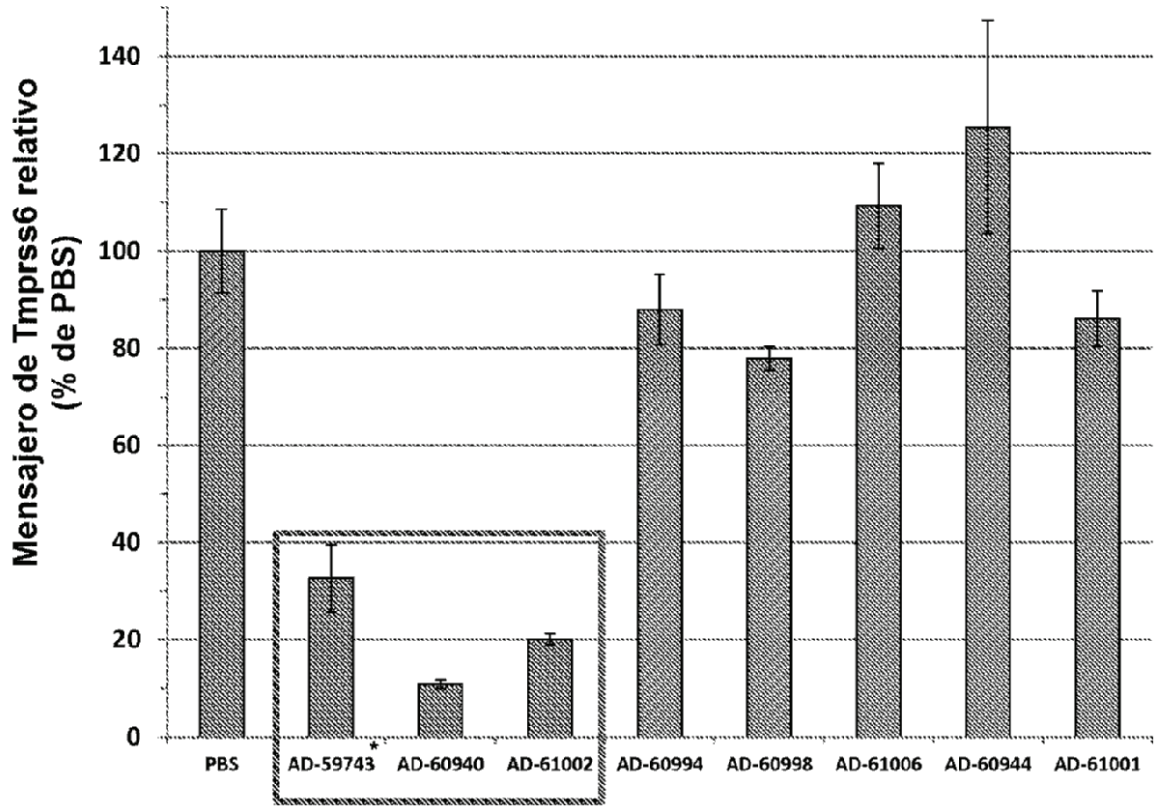

Mensajero de Tmprss6 relativo (% de PBS)
140
120
100
80
60
40
20
0
*
PBS
AD-59743
AD-60940
AD-61002
AD-60994
AD-60998
AD-61006
AD-60944
AD-61001

Figura 6

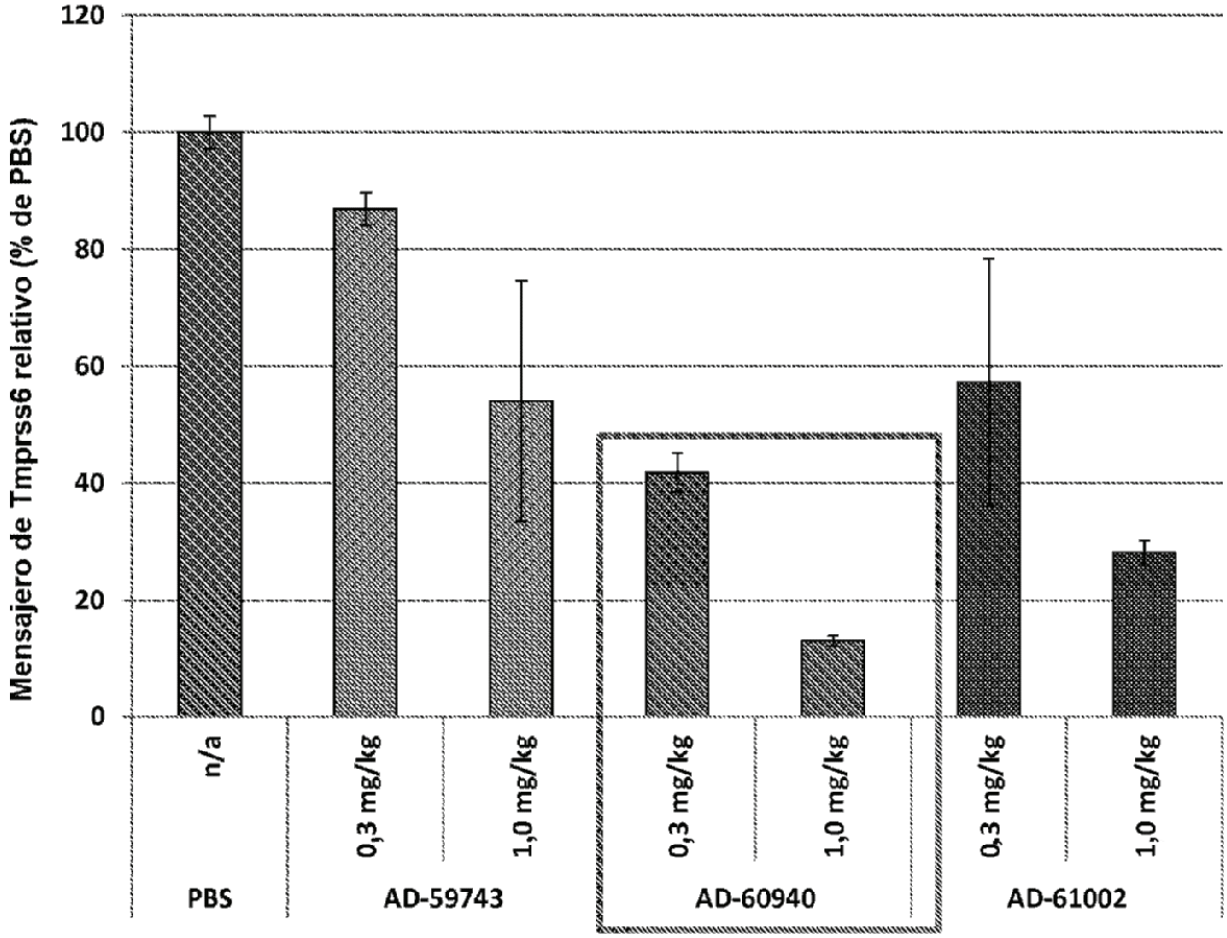

Mensajero de Tmprss6 relativo (% de PBS)
120
100
80
60
40
20
0
n/a
0,3 mg/kg
1,0 mg/kg
0,3 mg/kg
1,0 mg/kg
0,3 mg/kg
1,0 mg/kg
PBS
AD-59743
AD-60940
AD-61002

Figura 7

SEC ID Nº: 1
>gi| 56682967| ref| NM_153609.2| Proteasa transmembranaria de Homo sapiens, serina 6 (TMPRSS6), ARNm

CTTGAGCCAGACCCAGTCCAGCTCTGGTGCCTGCCCTCTGGTGCGAGCTGACCTGAGATGCACTTCCCTC
CTCTGTGAGCTGTCTCGGCACCCACTTGCAGTCACTGCCGCCTGATGTTGTTACTCTTCCACTCCAAAAG
GATGCCCGTGGCCGAGGCCCCCCAGGTGGCTGGCGGGCAGGGGGACGGAGGTGATGGCGAGGAAGCGGAG
CCGGAGGGGATGTTCAAGGCCTGTGAGGACTCCAAGAGAAAAGCCCGGGGCTACCTCCGCCTGGTGCCCC
TGTTTGTGCTGCTGGCCCTGCTCGTGCTGGCTTCGGCGGGGGTGCTACTCTGGTATTTCCTAGGGTACAA
GGCGGAGGTGATGGTCAGCCAGGTGTACTCAGGCAGTCTGCGTGTACTCAATCGCCACTTCTCCCAGGAT
CTTACCCGCCGGGAATCTAGTGCCTTCCGCAGTGAAACCGCCAAAGCCCAGAAGATGCTCAAGGAGCTCA
TCACCAGCACCCGCCTGGGAACTTACTACAACTCCAGCTCCGTCTATTCCTTTGGGGAGGGACCCCTCAC
CTGCTTCTTCTGGTTCATTCTCCAAATCCCCGAGCACCGCCGGCTGATGCTGAGCCCCGAGGTGGTGCAG
GCACTGCTGGTGGAGGAGCTGCTGTCCACAGTCAACAGCTCGGCTGCCGTCCCCTACAGGGCCGAGTACG
AAGTGGACCCCGAGGGCCTAGTGATCCTGGAAGCCAGTGTGAAAGACATAGCTGCATTGAATTCCACGCT
GGGTTGTTACCGCTACAGCTACGTGGGCCAGGGCCAGGTCCTCCGGCTGAAGGGGCCTGACCACCTGGCC
TCCAGCTGCCTGTGGCACCTGCAGGGCCCCAAGGACCTCATGCTCAAACTCCGGCTGGAGTGGACGCTGG
CAGAGTGCCGGGACCGACTGGCCATGTATGACGTGGCCGGGCCCCTGGAGAAGAGGCTCATCACCTCGGT
GTACGGCTGCAGCCGCCAGGAGCCCGTGGTGGAGGTTCTGGCGTCGGGGGCCATCATGGCGGTCGTCTGG
AAGAAGGGCCTGCACAGCTACTACGACCCCTTCGTGCTCTCCGTGCAGCCGGTGGTCTTCCAGGCCTGTG
AAGTGAACCTGACGCTGGACAACAGGCTCGACTCCCAGGGCGTCCTCAGCACCCCGTACTTCCCCAGCTA
CTACTCGCCCCAAACCCACTGCTCCTGGCACCTCACGGTGCCCTCTCTGGACTACGGCTTGGCCCTCTGG
TTTGATGCCTATGCACTGAGGAGGCAGAAGTATGATTTGCCGTGCACCCAGGGCCAGTGGACGATCCAGA
ACAGGAGGCTGTGTGGCTTGCGCATCCTGCAGCCCTACGCCGAGAGGATCCCCGTGGTGGCCACGGCCGG
GATCACCATCAACTTCACCTCCCAGATCTCCCTCACCGGGCCCGGTGTGCGGGTGCACTATGGCTTGTAC
AACCAGTCGGACCCCTGCCCTGGAGAGTTCCTCTGTTCTGTGAATGGACTCTGTGTCCCTGCCTGTGATG
GGGTCAAGGACTGCCCCAACGGCCTGGATGAGAGAAACTGCGTTTGCAGAGCCACATTCCAGTGCAAAGA
GGACAGCACATGCATCTCACTGCCCAAGGTCTGTGATGGGCAGCCTGATTGTCTCAACGGCAGCGACGAA
GAGCAGTGCCAGGAAGGGGTGCCATGTGGGACATTCACCTTCCAGTGTGAGGACCGGAGCTGCGTGAAGA
AGCCCAACCCGCAGTGTGATGGGCGGCCCGACTGCAGGGACGGCTCGGATGAGGAGCACTGTGACTGTGG
CCTCCAGGGCCCCTCCAGCCGCATTGTTGGTGGAGCTGTGTCCTCCGAGGGTGAGTGGCCATGGCAGGCC
AGCCTCCAGGTTCGGGGTCGACACATCTGTGGGGGGGCCCTCATCGCTGACCGCTGGGTGATAACAGCTG
CCCACTGCTTCCAGGAGGACAGCATGGCCTCCACGGTGCTGTGGACCGTGTTCCTGGGCAAGGTGTGGCA
GAACTCGCGCTGGCCTGGAGAGGTGTCCTTCAAGGTGAGCCGCCTGCTCCTGCACCCGTACCACGAAGAG
GACAGCCATGACTACGACGTGGCGCTGCTGCAGCTCGACCACCCGGTGGTGCGCTCGGCCGCCGTGCGCC
CCGTCTGCCTGCCCGCGCGCTCCCACTTCTTCGAGCCCGGCCTGCACTGCTGGATTACGGGCTGGGGCGC
CTTGCGCGAGGGCGGCCCCATCAGCAACGCTCTGCAGAAAGTGGATGTGCAGTTGATCCCACAGGACCTG
TGCAGCGAGGTCTATCGCTACCAGGTGACGCCACGCATGCTGTGTGCCGGCTACCGCAAGGGCAAGAAGG
ATGCCTGTCAGGGTGACTCAGGTGGTCCGCTGGTGTGCAAGGCACTCAGTGGCCGCTGGTTCCTGGCGGG
GCTGGTCAGCTGGGGCCTGGGCTGTGGCCGGCCTAACTACTTCGGCGTCTACACCCGCATCACAGGTGTG
ATCAGCTGGATCCAGCAAGTGGTGACCTGAGGAACTGCCCCCCTGCAAAGCAGGGCCCACCTCCTGGACT
CAGAGAGCCCAGGGCAACTGCCAAGCAGGGGGACAAGTATTCTGGCGGGGGGTGGGGGAGAGAGCAGGCC
CTGTGGTGGCAGGAGGTGGCATCTTGTCTCGTCCCTGATGTCTGCTCCAGTGATGGCAGGAGGATGGAGA
AGTGCCAGCAGCTGGGGGTCAAGACGTCCCCTGAGGACCCAGGCCCACACCCAGCCCTTCTGCCTCCCAA
TTCTCTCTCCTCCGTCCCCTTCCTCCACTGCTGCCTAATGCAAGGCAGTGGCTCAGCAGCAAGAATGCTG
GTTCTACATCCCGAGGAGTGTCTGAGGTGCGCCCCACTCTGTACAGAGGCTGTTTGGGCAGCCTTGCCTC
CAGAGAGCAGATTCCAGCTTCGGAAGCCCCTGGTCTAACTTGGGATCTGGGAATGGAAGGTGCTCCCATC
GGAGGGGACCCTCAGAGCCCTGGAGACTGCCAGGTGGGCCTGCTGCCACTGTAAGCCAAAAGGTGGGGAA
GTCCTGACTCCAGGGTCCTTGCCCCACCCCTGCCTGCCACCTGGGCCCTCACAGCCCAGACCCTCACTGG
GAGGTGAGCTCAGCTGCCCTTTGGAATAAAGCTGCCTGATCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

Figura 8

SEC ID Nº: 2
>gi | 125656151 | ref | NM_027902.2 | Serina proteasa 6 transmembranaria de Mus musculus (Tmprss6), ARNm

AGTTTCATTGTCGCCCTGGACCTGACAGGAGAGGCCCATGGAACTTGGGGCCACAGGCCACAAGGGACAA
GGGCCAGACACCCCAGCCATGGCTCCAGGCCATTGATCCAACCTAAGCTGGCCAGTTGGGGGTGGAAAGA
CCTTGGCCTGGATAAACAGAGGCCTCCAGGCCTGTGTGCAGGCCCGGCACCTACCTTCCACTCTTGAAGA
TGCCGAGATGTTTCCAGCTCCCCTGTTCTACCAGGATGCCCACCACCGAGGTCCCCCAAGCGGCTGATGG
TCAGGGCGATGCGGGTGATGGAGAGGAAGCTGCTGAGCCAGAGGGGAAGTTCAAGCCCCCAAAAAACACC
AAGAGAAAAAACCGGGACTACGTCCGCTTCACGCCACTGTTGCTGGTCTTGGCTGCGCTGGTCTCAGCAG
GGGTCATGCTTTGGTATTTCCTAGGGTACAAAGCGGAAGTGACCGTAAGCCAGGTGTACTCTGGCAGCCT
CCGGGTGCTCAACCGTCATTTCTCCCAGGACCTGGGCCGACGGGAGTCTATTGCTTTCCGCAGTGAATCT
GCCAAAGCCCAGAAGATGCTCCAAGAACTGGTTGCCAGCACCCGCCTGGGTACTTACTACAACTCTAGTT
CTGTCTACTCCTTTGGGGAGGGACCCCTCACCTGCTTCTTCTGGTTTATCCTTGACATCCCTGAGTACCA
GCGACTGACCCTGAGCCCTGAAGTAGTGCGCGAGCTCCTGGTGGATGAGCTACTGTCCAACAGCTCAACC
CTGGCTTCCTATAAGACCGAATATGAGGTGGACCCGGAAGGCCTGGTGATCCTGGAAGCCAGTGTGAACG
ACATAGTCGTACTGAATTCCACGCTGGGCTGTTATCGCTACAGCTATGTGAACCCAGGCCAGGTCCTCCC
ATTGAAGGGGCCTGACCAGCAGACCACAAGCTGCCTGTGGCATCTGCAAGGGCCCGAAGACCTCATGATC
AAAGTGCGGCTGGAGTGGACCCGGGTCGATTGCAGAGACAGGGTGGCGATGTACGACGCAGCTGGGCCCC
TGGAGAAGAGACTTATCACCTCGGTCTATGGGTGCAGCCGCCAGGAACCTGTGATGGAGGTGCTGGCATC
GGGCTCCGTCATGGCCGTGGTGTGGAAAAAGGGCATGCATAGCTACTATGACCCTTTCCTGCTCTCAGTG
AAGTCTGTGGCCTTCCAGGACTGCCAGGTGAACCTGACACTGGAGGGCCGGCTGGACACACAGGGCTTCC
TCCGTACACCCTACTACCCCAGTTACTACTCTCCCAGTACCCACTGCTCCTGGCATCTCACGGTACCCTC
TCTGGACTACGGCTTGGCGCTCTGGTTCGATGCCTACGCACTGAGGAGGCAGAAGTACAACCGACTGTGT
ACTCAGGGCCAGTGGATGATCCAGAACAGGAGGCTGTGTGGCTTCCGTACCCTGCAGCCATATGCTGAGA
GGATCCCCATGGTGGCCTCAGATGGTGTCACCATCAACTTCACCTCCCAGATCTCCCTCACAGGCCCGGG
TGTGCAAGTGTACTACAGCTTGTACAACCAATCAGACCCCTGCCCTGGTGAGTTCCTCTGCTCTGTGAAT
GGACTGTGTGTCCCTGCGTGTGACGGGATCAAGGACTGCCCCAATGGCCTGGATGAGAGAAACTGTGTCT
GCAGAGCCATGTTCCAGTGCCAAGAGGACAGCACGTGCATTTCACTGCCTAGAGTCTGTGACCGGCAGCC
CGACTGTCTCAATGGCAGTGACGAAGAACAGTGCCAAGAAGGAGTGCCCTGTGGGACATTCACTTTCCAG
TGTGAGGACCGGAGCTGTGTGAAGAAGCCCAACCCAGAGTGTGACGGCCAGTCAGATTGCAGAGACGGCT
CAGATGAGCAACACTGTGACTGTGGCCTCCAGGGCCTCTCCAGCCGTATTGTGGGCGGGACCGTGTCCTC
CGAGGGTGAGTGGCCATGGCAGGCCAGCCTCCAGATTCGGGGTCGACACATCTGTGGGGGGGCTCTCATC
GCTGACCGCTGGGTCATAACGGCCGCCCACTGCTTCCAGGAGGACAGCATGGCCTCCCCGAAGCTGTGGA
CCGTGTTCCTGGGAAAGATGCGGCAGAACTCGCGCTGGCCAGGCGAGGTGTCCTTCAAGGTGAGCCGTCT
GTTCCTGCACCCGTACCACGAGGAGGACAGCCATGACTACGACGTGGCCCTGCTGCAGCTCGACCACCCC
GTGGTGTACTCGGCCACTGTGCGCCCCGTCTGCCTGCCTGCCCGCTCCCACTTCTTTGAGCCAGGCCAGC
ACTGCTGGATCACAGGCTGGGGAGCCCAGCGAGAGGGTGGTCCGGTGAGCAACACCCTGCAGAAGGTGGA
CGTACAGCTGGTCCCTCAGGACCTCTGCAGTGAGGCCTACCGCTACCAGGTGTCCCCACGCATGCTCTGT
GCTGGCTACCGCAAGGGCAAGAAAGATGCCTGCCAGGGTGACTCTGGAGGCCCACTGGTTTGCAGGGAGC
CCAGTGGCCGCTGGTTCCTGGCAGGGTTGGTTAGCTGGGGCCTGGGCTGTGGCCGACCCAATTTCTTTGG
CGTCTACACCCGTGTCACACGTGTGATCAACTGGATCCAGCAGGTGCTGACCTGAGGGCTGTTCTACAGA
GCTGGACCTGCCTCCAGGCCAAGTTCAGGGTGTCCACCCAGCCAGGACACAAGTATTCTGGGGCAAGTGA
CCCTGCTAAGGCCTGTTTCCCTCAGGCCTACCCCAGTGACAGTACAGAGAAGGATGTCAGCTGGTGGTTA
GGATGCCTCCTGAGGTCCAGGGGCCAGCCTCGGCTAGGTTTCACTTCTAACCCTTTCTTATTCTAGTCCT
TTCCCCTCCCTGCTCCTACCACTGTTTTGGAGTGGGGTCTGGCGGCCATGACCTTGGCCTCCGGGTCTCT
GTAGGAAAGAAAGAATCCTTCCCCTTGCAAAAGCCTCTTGGGGGAACTGCACAGAGAAAGAAGGTGCCTC
TATCAAGGCTCTATCAGAGCCCTTGAGTCTGCCAAGTGGGCTGTACTCTAAGCCAAATCACCGGGCAGCC
TCAGCTGCAGATGCCTGCTGAAGCTCTGCCTGCTACAGGGGCCTCCCTGCCATTCACTGGAGGCCCACTG
TCTGTTCTGGGAATAAAGCACTTGACCAAGCCCTGACACTGAAAAAAAAAAAAAAA

Figura 9

SEC ID Nº: 3
>gi| 194474097| ref| NM_001130556.1| Proteasa transmembranaria de Ratus norvegicus, serina 6 (Tmprss6), ARNm

ATTGTCCGTCCTGGACCTGACAGGAGGCCCATGGAACTTGGGGCCACAGGCCACGAGGGACAAGGGCCAG
ACACCCCAGTCATGGTTCCAGGCTATTGATCCAACCTAAGCTGGCCAGTTGTGGGTGGAGAGACCTTGGC
CTGGATAAACAGAGGCCTCCAGGCCTGTGTTCAGGCCCAGCACCTACCTTCCACTCTTGAAGATGCCAAG
ATGTTTCCAGCTCCCCTGTTCTACCAGGATGCCCACCGCTGAGGTTCCCCAAGCAGCTGGTGGTCAGGGT
GATGGAGGTGATGGAGAGGAAGCTGCAGAGCCAGAGGGGGTGTTCAAGGCCCCCAGAAACGCCAAGAGAA
AAGACAGGGACTACGTCCGCTTCACACCACTGTTGCTGGTCTTGGCTGCGTTGGCTTCGGCAGGAGTCAT
GCTCTGGTATTTCCTAGGGTACAAGGCGGAAGTGACCATAAGCCAGGTGTACTCTGGCAGCCTCCGGGTG
CTCAACCGCCATTTTTCACAGGACTTGGCCCGACGGGAGTCTATTGCTTTCCGCACTGAAACTGCCAAAG
CCCAGAAGATGTTCCAAGAGCTGGTTGCCAGCACCCGCTTGGGTACTTACTACAACTCCAGTTCCATCTA
CGCCTTTGGGGAGGGACCCCTTATCTGCTTCTTCTGGTTCATCCTTGACATCCCCGAGTACCAGCGACTG
ACCCTGAGCCCTGAGGTGGTGCGCGAGCTCCTGGTGGGTGAGCTACTGTCCAACAGCTCAGCCTTGGCTT
CCTATAGGACCGAATATGAGGTGGACCCGGAAGGCCTGGTGATACTAGAAGCCAGCGTGAACGACATAGT
CGTACTGAATTCCACGCTGGGCTGTTACCGCTACAGCTACGTGAACCCGGGCCAGGTCCTCCGGTTGAGG
GGGCCCGACCAGCAGACCACTAGCTGCCTGTGGCACCTGCAGGGGCCCGAGGACCTCATGCTCAAAGTGC
AGCTAGAGTGGACTCGGGTTGATTGCAGAGACAGGGTGGCGATGTACGACGCAGCTGGGCCCCTGGAGAA
GAGACTTATCACCTCGGTCTATGGGTGCAGCCGCCAGGAACCCGTGATGGAGGTGCTGGCGTCGGGCTCT
GTCATGGCCGTGGTGTGGAAGAAGGGCTTGCATAGCTTCTATGACCCTTTTCTGCTCTCAGTGAAGTCTG
TGGCCTTCCAGGACTGCCAGGTGAACCTGACCCTGGAAGGCCGGCTGGATCCACAGGGCTTCCTCCGTAC
ACCCTACTACCCCAGTTACTACTCGCCCAGTACCCACTGCTCCTGGCATCTCACGGTTCCCTCTCTGGAC
TATGGCTTGGCACTCTGGTTTGACGCCTATGCACTGAGGAGGCAGAAGTACAACCTACTATGTACTCAGG
GCCAGTGGATGATCCAGAACAGGAGGCTATGTGGCTTCCGTACCCTGCAGCCATATGCTGAGAGGATCCC
CGTGGTGGCCTCGGATGGTATCACCATCAACTTCACCTCCCAGATCTCCCTCACAGGCCCGGGTGTGCAA
GTGTACTACAGCTTGTACAACCAATCAGACCCCTGCCCTGGAGAGTTCCTCTGCTCTGTGAATGGATTGT
GTGTCCCTGCTTGTGACGGAATCAAGGACTGCCCCAACGGCCTGGATGAGAGGAACTGTGTCTGCAGAGC
CATGTTCCAGTGCCAAGAGGACAGCACGTGCATCTCACTGCCGAGAGTCTGTGACCGGCAGCCCGACTGT
CTCAATGGTAGCGACGAAGAGCAGTGCCAAGAAGGAGTGCCCTGTGGGACATTCACTTTCCAGTGTGAGG
ACCGGAGCTGTGTGAAGAAGCCCAACCCCGAGTGTGACGGGCAGGCAGACTGCAGGGATGGCTCGGATGA
GGAGCACTGTGACTGTGGCCTCCAGGGCCCCTCCAGCCGCATTGTGGGCGGGGCCATGTCCTCGGAGGGT
GAGTGGCCCTGGCAGGCCAGTCTCCAGATTCGGGGTCGACACATCTGTGGGGGGGCTCTCATCGCTGACC
GCTGGGTCATAACAGCCGCTCACTGCTTCCAGGAGGACAGCATGGCCTCCCCGAGGCTGTGGACCGTGTT
TCTGGGAAAGATGCGGCAGAATTCACGCTGGCCGGGCGAGGTGTCCTTCAAGGTGAGCCGCCTGTTCCTG
CACCCGTATCATGAGGAGGACAGCCATGACTACGACGTGGCCCTGCTGCAGCTGGACCACCCTGTGGTGT
ACTCGGCCACCGTGCGCCCCGTCTGCCTGCCCGCACGCTCTCACTTCTTTGAGCCAGGCCAGCACTGCTG
GATCACAGGCTGGGGAGCCCAGCGAGAGGGTGGTCCTGGTAGCAGCACCCTTCAGAAGGTGGATGTGCAA
CTGATCCCTCAGGACCTGTGCAATGAGGCCTACCGTTACCAGGTGACCCCACGCATGCTCTGTGCTGGTT
ATCGCAAGGGCAAGAAAGATGCCTGCCAGGGCGACTCTGGAGGCCCACTGGTTTGCAAGGAGCCCAGGTG
ACCACCCAGCCAGGGCACAAGTATTCTGGGGCGAGCGACCCTGCTAAGGCCTGTCCCCTCATGCCTACCC
CAGGGACAGTACAGAGAAGGATGTCAGCTGGTGGTTAGGATGCCTCCAGGGGCTAGCCTCAGCTCGGCTT
CACTTCCAACCCTTTCTTATTCTAGTCCTTTCCCCTCTCCCCTCCTACTGCTGTTTTGGGGTGGGGTCTG
GTGGCAATGATGCTGGTTCCAAGGTCTGTGGGAAAGTAAGATTCCTTCCCCTTGCAAAAGCCTCTAGGGG
GAACTGGATCCGAGAAAGAAGGTGCCTCTATCAAGGCTCTGTCAGAGCCCTTGAGACTGCCAAGTAGGGC
CATACCGTAAGCCAAATCATGGGGCAGCCTCAGCTGCGGGTGCCTGCTGTGCTCTGCCTGCTACAGGGCC
CTCCCTGCCATTCACTGGAGGCCCACTGTCTGTTCCGGAAATAAAGCAGTTGGCCAAGC

Figura 10

SEC ID Nº: 4
>gi| 297260989| ref| XM_001085203.2| PREDICHO: Proteasa transmembranaria de Macaca mulatta, serina 6, variante 3 de transcrito (TMPRSS6), ARNm

CAGGATGCCTGTGGCCAAGGCCCCCCAGGTGGCTGGTGGGCAGGGGGACGGAGGTGATGGCGAGGAAGCG
GAGCCAGAGGGGATGTTCGAGGCCCGTGAGGACTCCAAGAGAAAAGCCCGGGGCTACCTCCGCCTGGCGC
CCCTGTGGCTGACCCTGGTTGTGCTGACTTCAGTGGGGGTGCTACTCTGGTATTTCCTAGGGTACAAGGC
GGAGGTGACGGTCAGCCAGGTGTACTCAGGCAGCCTGCGCGTGCTCAATCGCCACTTCTCCCAGGATCTT
ACCCGCCGGGAATCCAGTGCCTTCCGCAGTGAAACCGCCAAAGCCCAGAAGATGCTCAAGGAGCTCATCG
CCAGCACCCGCCTGGGAACTTATTACAACTCCAGCTCCGTCTATTCCTTTGGGGAGGGACCGCTCACCTG
CTTCTTCTGGTTCATTCTCCAAATCCCCGAGCACCGCCGGCTGATGCTGAGCCCCGAGGTGGTGCAGGCA
CTGCTGGTGGAGGAGCTGCTGTCCACAGTCAACAGCTCGGCGGCTGTCCCCTACAGGGCCGAGTACGAAG
TGGACCCCGAGGGCCTAGTGATCCTAGAAGCCAGTGTGAAAGACATAGCTGCACTGAATTCCACGCTGGG
TTGTTACCGCTACAGCTACGTGGGCCAGGGTCAGGTCCTCCGGCTGAAGGGACCCGACCACCTGGCCTCC
AGCTGCCTGTGGCACCTGCAGGGCCCCGAAGACCTCATGCTGAAACTCCGGCTGGAGTGGACGCTGGCCG
AGTGCCGGGACCGACTGGCCATGTATGACGTGGCTGGGCCCCTGGAGAAGAGGCTCATCACCTCGGTGTA
TGGCTGCAGCCGCCAGGAGCCTGTGGTGGAAGTCCTGGCATCGGGGGCCATCATGGCGGTGGTCTGGAAG
AAGGGCCTGCACAGCTACTACGACCCCTTTATGCTCTCCGTGCAGTCGGTGGTCTTCCAGGCCTGCGAGG
TAAACCTGACGCTGGATGACAGGCTGGACTCCCAGGGCGTCCTCAGCACCCCGTACTTCCCCAGCTACTA
CTCGCCCCGAACCCACTGCTCCTGGCACCTCACGGTGCCCTCTCTGGACTACGGCTTGGCCCTCTGGTTT
GACGCCTACGCACTGCGGAGGCAGAAGTATGATTTGCCGTGCACCCAGGGCCAGTGGACGATCCAGAACA
GGAGGCTGTGTGGCCTGCGCATCCTGCAGCCTTACGCCGAGAGGATCCCCGTGGTGGCCACGGCCGGCAT
CACCATCAATTTCACCTCCCAGATCTCCCTCACAGGGCCTGGTGTGCGGGTGCACTATGGCTTGTACAAC
CAGTCGGACCCCTGCCCTGGAGAGTTCCTCTGCTCTGTGAACGGACTCTGCGTCCCTGCCTGTGATGGGG
TCAAGGACTGCCCCAACGGCCTGGATGAGAGAAACTGCGTTTGCAGAGCCACATTCCAGTGCCAAGAGGA
CAGCACGTGCATCTCACTGCTTAAGGTCTGTGACGGGCAGCCTGACTGTCTCAACGGCAGCGATGAAGAG
CGGTGCCAGGAAGGGGTGCCCTGCGGGACATTCACCTTCCAGTGTGAGGACCAGAGCTGCGTGAAGAAGC
CCAACCCACAGTGTGATGGGCGGCCCGACTGCAGGGACGGCTCAGACGAGCAGCACTGTGACTGTGGCCT
CCAGGGCCCCTCCAGTCGCATTGTTGGTGGGGCCGTGTCCTCCGAGGGTGAGTGGCCATGGCAGGCCAGC
CTCCAGGTTCGGGGTCGACACATCTGTGGGGGCGCCCTCATCGCTGACCGCTGGGTGATAACAGCTGCCC
ATTGCTTCCAGGAGGACAGCATGGCCTCCCCGGCGCTGTGGACGGTGTTCCTGGGCAAGGTGTGGCAGAA
CTCGCGCTGGCCTGGAGAGGTGTCCTTCAAGGTGAGCCGCCTACTCCTGCATCCGTATCACGAAGAGGAC
AGCCACGACTACGACGTGGCGCTGTTGCAGCTCGACCACCCGGTGGTGCGCTCGGCCGCCGTGCGTCCAG
TCTGCCTGCCCGCGCGCTCCCACTTCTTCGAACCCGGCCTGCACTGCTGGATCACTGGCTGGGGCGCCCT
GCGCGAAGGCGGCCCCACCAGCAATGCTCTGCAGAAAGTGGACGTGCAGTTGATCCCACAGGACCTGTGC
AGCGAGGCCTATCGCTACCAGGTGACGCCACGCATGCTGTGTGCCGGCTACCGCAAGGGCAAGAAGGATG
CCTGCCAGGGTGACTCGGGTGGTCCGCTGGTATGCAAGGCACTCAGTGGCCGCTGGTTCCTGGCAGGGCT
GGTCAGCTGGGGCCTGGGCTGTGGCCGGCCTAACTACTTCGGCGTCTACACCCGCATCACAGGTGTGATC
GGCTGGATCCAGCAAGTGGTGACCTGAGGAACTGCCCCCCTGCAGAGCAGGTCCCACCTC

Figura 11

SEC ID Nº: 5
>gi | 109094061 | ref | XM_001085319.1 | PREDICHO: Macaca mulatta similar a proteasa transmembranaria, serina 6, variante 4 de transcrito (LOC696094), ARNm

CTTGAGCCACACCCAGTCCAGCTCTGGTGCCTGCCCTCTGGGGTGAGCTGCCTTGAGATGCACTTCGCTC
CTCTGTGAACTGTCTCGGCACCCACTTCCGGTCACTGCCGCCTGATGTTGTTACTCTTCCACTCTGAAAG
GATGCCTGTGGCCAAGGCCCCCCAGGTGGCTGGTGGGCAGGGGGACGGAGGTGATGGCGAGGAAGCGGAG
CCAGAGGGGATGTTCGAGGCCCGTGAGGACTCCAAGAGAAAAGCCCGGGGCTACCTCCGCCTGGCGCCCC
TGTGGCTGACCCTGGTTGTGCTGACTTCAGTGGGGGTGCTACTCTGGTATTTCCTAGGGTACAAGGCGGA
GGTGACGGTCAGCCAGGTGTACTCAGGCAGCCTGCGCGTGCTCAATCGCCACTTCTCCCAGGATCTTACC
CGCCGGGAATCCAGTGCCTTCCGCAGTGAAACCGCCAAAGCCCAGAAGATGCTCAAGGAGCTCATCGCCA
GCACCCGCCTGGGAACTTATTACAACTCCAGCTCCGTCTATTCCTTTGGGGAGGGACCGCTCACCTGCTT
CTTCTGGTTCATTCTCCAAATCCCCGAGCACCGCCGGCTGATGCTGAGCCCCGAGGTGGTGCAGGCACTG
CTGGTGGAGGAGCTGCTGTCCACAGTCAACAGCTCGGCGGCTGTCCCCTACAGGGCCGAGTACGAAGTGG
ACCCCGAGGGCCTAGTGATCCTAGAAGCCAGTGTGAAAGACATAGCTGCACTGAATTCCACGCTGGGTTG
TTACCGCTACAGCTACGTGGGCCAGGGTCAGGTCCTCCGGCTGAAGGGACCCGACCACCTGGCCTCCAGC
TGCCTGTGGCACCTGCAGGGCCCCGAAGACCTCATGCTGAAACTCCGGCTGGAGTGGACGCTGGCCGAGT
GCCGGGACCGACTGGCCATGTATGACGTGGCTGGGCCCCTGGAGAAGAGGCTCATCACCTCGGTGTATGG
CTGCAGCCGCCAGGAGCCTGTGGTGGAAGTCCTGGCATCGGGGGCCATCATGGCGGTGGTCTGGAAGAAG
GGCCTGCACAGCTACTACGACCCCTTTATGCTCTCCGTGCAGTCGGTGGTCTTCCAGGCCTGCGAGGTAA
ACCTGACGCTGGATGACAGGCTGGACTCCCAGGGCGTCCTCAGCACCCCGTACTTCCCCAGCTACTACTC
GCCCCGAACCCACTGCTCCTGGCACCTCACGGTGCCCTCTCTGGACTACGGCTTGGCCCTCTGGTTTGAC
GCCTACGCACTGCGGAGGCAGAAGTATGATTTGCCGTGCACCCAGGGCCAGTGGACGATCCAGAACAGGA
GGCTGTGTGGCCTGCGCATCCTGCAGCCTTACGCCGAGAGGATCCCCGTGGTGGCCACGGCCGGCATCAC
CATCAATTTCACCTCCCAGATCTCCCTCACAGGGCCTGGTGTGCGGGTGCACTATGGCTTGTACAACCAG
TCGGACCCCTGCCCTGGAGAGTTCCTCTGCTCTGTGAACGGACTCTGCGTCCCTGCCTGTGATGGGGTCA
AGGACTGCCCCAACGGCCTGGATGAGAGAAACTGCGTTTGCAGAGCCACATTCCAGTGCCAAGAGGACAG
CACGTGCATCTCACTGCTTAAGGTCTGTGACGGGCAGCCTGACTGTCTCAACGGCAGCGATGAAGAGCGG
TGCCAGGAAGGGGTGCCCTGCGGGACATTCACCTTCCAGTGTGAGGACCAGAGCTGCGTGAAGAAGCCCA
ACCCACAGTGTGATGGGCGGCCCGACTGCAGGGACGGCTCAGACGAGCAGCACTGTGACTGTGGCCTCCA
GGGCCCCTCCAGTCGCATTGTTGGTGGGGCCGTGTCCTCCGAGGGTGAGTGGCCATGGCAGGCCAGCCTC
CAGGTTCGGGGTCGACACATCTGTGGGGGCGCCCTCATCGCTGACCGCTGGGTGATAACAGCTGCCCATT
GCTTCCAGGAGGACAGCATGGCCTCCCCGGCGCTGTGGACGGTGTTCCTGGGCAAGGTGTGGCAGAACTC
GCGCTGGCCTGGAGAGGTGTCCTTCAAGGTGAGCCGCCTACTCCTGCATCCGTATCACGAAGAGGACAGC
CACGACTACGACGTGGCGCTGTTGCAGCTCGACCACCCGGTGGTGCGCTCGGCCGCCGTGCGTCCAGTCT
GCCTGCCCGCGCGCTCCCACTTCTTCGAACCCGGCCTGCACTGCTGGATCACTGGCTGGGGCGCCCTGCG
CGAAGGCGGCCCCACCAGCAATGCTCTGCAGAAAGTGGACGTGCAGTTGATCCCACAGGACCTGTGCAGC
GAGGCCTATCGCTACCAGGTGACGCCACGCATGCTGTGTGCCGGCTACCGCAAGGGCAAGAAGGATGCCT
GCCAGGGTGACTCGGGTGGTCCGCTGGTATGCAAGGCACTCAGTGGCCGCTGGTTCCTGGCAGGGCTGGT
CAGCTGGGGCCTGGGCTGTGGCCGGCCTAACTACTTCGGCGTCTACACCCGCATCACAGGTGTGATCGGC
TGGATCCAGCAAGTGGTGACCTGAGGAACTGCCCCCCTGCAGAGCAGGTCCCACCTCTTGGACTCAGAGA
GCCCAGGGCAATTGCCAAGCAGGGGGACAAGTATTCTGGGGGGAGGGGGGCGCGAGCAGGCCCTGTGGTG
GCAGGAGGTGGCATCTTGTCTTGTCCCTGATGTCTGCTCCAGTGATGGCAGGAGGATGGAGGAGTGCCAG
CAGCTGGGGGTCAAGACGTCCCCTAGGGACCCAGGCCCACACCCAGCCCTTCTGCCTCCCGATTCTCTCT
CCTCTGTCCCCTTCCTCCACTGCTGCCTATTGCAAGGAAGTGGCTCAGCAGCAAGAATGCTGGCTCTACG
TCCCCAGGAGTGTCTGAGCTGTGCCCCACTCTGTACAGAGGCTGCTTGGGCAGCCTTGCCTCTAGAGAGC
AGATGCCAGCTTCGGAAGCCCCTGGTCTAACTTGGGATCTGGGAATGGAAGGTGCCCCCATAGGAGGGGA
CCCTCACAGCCCCGGGGACTGCCAGGTGGGCCGGCTGCCACCGTAAGCCAAAAAAGGTGGGGAAGCCCTG
ACTCCAAGGTCCTTGCCCCACCCCTGCCTGCCACCTGGCCCCTCACAGCCCAGACCCTCACCGGCAGGTG
AGCTCAGCTGCCCTTTGGAATAAAGCTGCCTGATCCAA

Figura 12

SEC ID Nº: 6
Complemento inverso de >gi| 56682967| ref| NM_153609.2| Proteasa transmembranaria de Homo sapiens, serina 6 (TMPRSS6), ARNm

TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGATCAGGCAGCTTTATTCCAAAGGGCAGCTGAGCTCACCTCCCAGTGAGGG
TCTGGGCTGTGAGGGCCCAGGTGGCAGGCAGGGGTGGGGCAAGGACCCTGGAGTCAGGACTTCCCCACCTTT
TGGCTTACAGTGGCAGCAGGCCCACCTGGCAGTCTCCAGGGCTCTGAGGGTCCCCTCCGATGGGAGCACCTT
CCATTCCCAGATCCCAAGTTAGACCAGGGGCTTCCGAAGCTGGAATCTGCTCTCTGGAGGCAAGGCTGCCCA
AACAGCCTCTGTACAGAGTGGGGCGCACCTCAGACACTCCTCGGGATGTAGAACCAGCATTCTTGCTGCTGA
GCCACTGCCTTGCATTAGGCAGCAGTGGAGGAAGGGGACGGAGGAGAGAGAATTGGGAGGCAGAAGGGCTGG
GTGTGGGCCTGGGTCCTCAGGGGACGTCTTGACCCCCAGCTGCTGGCACTTCTCCATCCTCCTGCCATCACT
GGAGCAGACATCAGGGACGAGACAAGATGCCACCTCCTGCCACCACAGGGCCTGCTCTCTCCCCCACCCCCC
GCCAGAATACTTGTCCCCCTGCTTGGCAGTTGCCCTGGGCTCTCTGAGTCCAGGAGGTGGGCCCTGCTTTGC
AGGGGGGCAGTTCCTCAGGTCACCACTTGCTGGATCCAGCTGATCACACCTGTGATGCGGGTGTAGACGCCG
AAGTAGTTAGGCCGGCCACAGCCCAGGCCCCAGCTGACCAGCCCCGCCAGGAACCAGCGGCCACTGAGTGCC
TTGCACACCAGCGGACCACCTGAGTCACCCTGACAGGCATCCTTCTTGCCCTTGCGGTAGCCGGCACACAGC
ATGCGTGGCGTCACCTGGTAGCGATAGACCTCGCTGCACAGGTCCTGTGGGATCAACTGCACATCCACTTTC
TGCAGAGCGTTGCTGATGGGGCCGCCCTCGCGCAAGGCGCCCCAGCCCGTAATCCAGCAGTGCAGGCCGGGC
TCGAAGAAGTGGGAGCGCGCGGGCAGGCAGACGGGGCGCACGGCGGCCGAGCGCACCACCGGGTGGTCGAGC
TGCAGCAGCGCCACGTCGTAGTCATGGCTGTCCTCTTCGTGGTACGGGTGCAGGAGCAGGCGGCTCACCTTG
AAGGACACCTCTCCAGGCCAGCGCGAGTTCTGCCACACCTTGCCCAGGAACACGGTCCACAGCACCGTGGAG
GCCATGCTGTCCTCCTGGAAGCAGTGGGCAGCTGTTATCACCCAGCGGTCAGCGATGAGGGCCCCCCCACAG
ATGTGTCGACCCCGAACCTGGAGGCTGGCCTGCCATGGCCACTCACCCTCGGAGGACACAGCTCCACCAACA
ATGCGGCTGGAGGGGCCCTGGAGGCCACAGTCACAGTGCTCCTCATCCGAGCCGTCCCTGCAGTCGGGCCGC
CCATCACACTGCGGGTTGGGCTTCTTCACGCAGCTCCGGTCCTCACACTGGAAGGTGAATGTCCCACATGGC
ACCCCTTCCTGGCACTGCTCTTCGTCGCTGCCGTTGAGACAATCAGGCTGCCCATCACAGACCTTGGGCAGT
GAGATGCATGTGCTGTCCTCTTTGCACTGGAATGTGGCTCTGCAAACGCAGTTTCTCTCATCCAGGCCGTTG
GGGCAGTCCTTGACCCCATCACAGGCAGGGACACAGAGTCCATTCACAGAACAGAGGAACTCTCCAGGGCAG
GGGTCCGACTGGTTGTACAAGCCATAGTGCACCCGCACACCGGGCCCGGTGAGGGAGATCTGGGAGGTGAAG
TTGATGGTGATCCCGGCCGTGGCCACCACGGGGATCCTCTCGGCGTAGGGCTGCAGGATGCGCAAGCCACAC
AGCCTCCTGTTCTGGATCGTCCACTGGCCCTGGGTGCACGGCAAATCATACTTCTGCCTCCTCAGTGCATAG
GCATCAAACCAGAGGGCCAAGCCGTAGTCCAGAGAGGGCACCGTGAGGTGCCAGGAGCAGTGGGTTTGGGGC
GAGTAGTAGCTGGGGAAGTACGGGGTGCTGAGGACGCCCTGGGAGTCGAGCCTGTTGTCCAGCGTCAGGTTC
ACTTCACAGGCCTGGAAGACCACCGGCTGCACGGAGAGCACGAAGGGGTCGTAGTAGCTGTGCAGGCCCTTC
TTCCAGACGACCGCCATGATGGCCCCCGACGCCAGAACCTCCACCACGGGCTCCTGGCGGCTGCAGCCGTAC
ACCGAGGTGATGAGCCTCTTCTCCAGGGGCCCGGCCACGTCATACATGGCCAGTCGGTCCCGGCACTCTGCC
AGCGTCCACTCCAGCCGGAGTTTGAGCATGAGGTCCTTGGGGCCCTGCAGGTGCCACAGGCAGCTGGAGGCC
AGGTGGTCAGGCCCCTTCAGCCGGAGGACCTGGCCCTGGCCCACGTAGCTGTAGCGGTAACAACCCAGCGTG
GAATTCAATGCAGCTATGTCTTTCACACTGGCTTCCAGGATCACTAGGCCCTCGGGGTCCACTTCGTACTCG
GCCCTGTAGGGGACGGCAGCCGAGCTGTTGACTGTGGACAGCAGCTCCTCCACCAGCAGTGCCTGCACCACC
TCGGGGCTCAGCATCAGCCGGCGGTGCTCGGGGATTTGGAGAATGAACCAGAAGAAGCAGGTGAGGGGTCCC
TCCCCAAAGGAATAGACGGAGCTGGAGTTGTAGTAAGTTCCCAGGCGGGTGCTGGTGATGAGCTCCTTGAGC
ATCTTCTGGGCTTTGGCGGTTTCACTGCGGAAGGCACTAGATTCCCGGCGGGTAAGATCCTGGGAGAAGTGG
CGATTGAGTACACGCAGACTGCCTGAGTACACCTGGCTGACCATCACCTCCGCCTTGTACCCTAGGAAATAC
CAGAGTAGCACCCCCGCCGAAGCCAGCACGAGCAGGGCCAGCAGCACAAACAGGGGCACCAGGCGGAGGTAG
CCCCGGGCTTTTCTCTTGGAGTCCTCACAGGCCTTGAACATCCCCTCCGGCTCCGCTTCCTCGCCATCACCT
CCGTCCCCCTGCCCGCCAGCCACCTGGGGGGCCTCGGCCACGGGCATCCTTTTGGAGTGGAAGAGTAACAAC
ATCAGGCGGCAGTGACTGCAAGTGGGTGCCGAGACAGCTCACAGAGGAGGGAAGTGCATCTCAGGTCAGCTC
GCACCAGAGGGCAGGCACCAGAGCTGGACTGGGTCTGGCTCAAG

Figura 13

SEC ID Nº: 7
Complemento inverso de >gi|125656151|ref|NM_027902.2| Serina proteasa 6 transmembranaria de Mus musculus (Tmprss6), ARNm

TTTTTTTTTTTTTTTCAGTGTCAGGGCTTGGTCAAGTGCTTTATTCCCAGAACAGACAGTGGGCCTCCAGTG
AATGGCAGGGAGGCCCCTGTAGCAGGCAGAGCTTCAGCAGGCATCTGCAGCTGAGGCTGCCCGGTGATTTGG
CTTAGAGTACAGCCCACTTGGCAGACTCAAGGGCTCTGATAGAGCCTTGATAGAGGCACCTTCTTTCTCTGT
GCAGTTCCCCCAAGAGGCTTTTGCAAGGGGAAGGATTCTTTCTTTCCTACAGAGACCCGGAGGCCAAGGTCA
TGGCCGCCAGACCCCACTCCAAAACAGTGGTAGGAGCAGGGAGGGGAAAGGACTAGAATAAGAAAGGGTTAG
AAGTGAAACCTAGCCGAGGCTGGCCCCTGGACCTCAGGAGGCATCCTAACCACCAGCTGACATCCTTCTCTG
TACTGTCACTGGGGTAGGCCTGAGGGAAACAGGCCTTAGCAGGGTCACTTGCCCCAGAATACTTGTGTCCTG
GCTGGGTGGACACCCTGAACTTGGCCTGGAGGCAGGTCCAGCTCTGTAGAACAGCCCTCAGGTCAGCACCTG
CTGGATCCAGTTGATCACACGTGTGACACGGGTGTAGACGCCAAAGAAATTGGGTCGGCCACAGCCCAGGCC
CCAGCTAACCAACCCTGCCAGGAACCAGCGGCCACTGGGCTCCCTGCAAACCAGTGGGCCTCCAGAGTCACC
CTGGCAGGCATCTTTCTTGCCCTTGCGGTAGCCAGCACAGAGCATGCGTGGGGACACCTGGTAGCGGTAGGC
CTCACTGCAGAGGTCCTGAGGGACCAGCTGTACGTCCACCTTCTGCAGGGTGTTGCTCACCGGACCACCCTC
TCGCTGGGCTCCCCAGCCTGTGATCCAGCAGTGCTGGCCTGGCTCAAAGAAGTGGGAGCGGGCAGGCAGGCA
GACGGGGCGCACAGTGGCCGAGTACACCACGGGGTGGTCGAGCTGCAGCAGGGCCACGTCGTAGTCATGGCT
GTCCTCCTCGTGGTACGGGTGCAGGAACAGACGGCTCACCTTGAAGGACACCTCGCCTGGCCAGCGCGAGTT
CTGCCGCATCTTTCCCAGGAACACGGTCCACAGCTTCGGGGAGGCCATGCTGTCCTCCTGGAAGCAGTGGGC
GGCCGTTATGACCCAGCGGTCAGCGATGAGAGCCCCCCCACAGATGTGTCGACCCCGAATCTGGAGGCTGGC
CTGCCATGGCCACTCACCCTCGGAGGACACGGTCCCGCCCACAATACGGCTGGAGAGGCCCTGGAGGCCACA
GTCACAGTGTTGCTCATCTGAGCCGTCTCTGCAATCTGACTGGCCGTCACACTCTGGGTTGGGCTTCTTCAC
ACAGCTCCGGTCCTCACACTGGAAAGTGAATGTCCCACAGGGCACTCCTTCTTGGCACTGTTCTTCGTCACT
GCCATTGAGACAGTCGGGCTGCCGGTCACAGACTCTAGGCAGTGAAATGCACGTGCTGTCCTCTTGGCACTG
GAACATGGCTCTGCAGACACAGTTTCTCTCATCCAGGCCATTGGGGCAGTCCTTGATCCCGTCACACGCAGG
GACACACAGTCCATTCACAGAGCAGAGGAACTCACCAGGGCAGGGGTCTGATTGGTTGTACAAGCTGTAGTA
CACTTGCACACCCGGGCCTGTGAGGGAGATCTGGGAGGTGAAGTTGATGGTGACACCATCTGAGGCCACCAT
GGGGATCCTCTCAGCATATGGCTGCAGGGTACGGAAGCCACACAGCCTCCTGTTCTGGATCATCCACTGGCC
CTGAGTACACAGTCGGTTGTACTTCTGCCTCCTCAGTGCGTAGGCATCGAACCAGAGCGCCAAGCCGTAGTC
CAGAGAGGGTACCGTGAGATGCCAGGAGCAGTGGGTACTGGGAGAGTAGTAACTGGGGTAGTAGGGTGTACG
GAGGAAGCCCTGTGTGTCCAGCCGGCCCTCCAGTGTCAGGTTCACCTGGCAGTCCTGGAAGGCCACAGACTT
CACTGAGAGCAGGAAAGGGTCATAGTAGCTATGCATGCCCTTTTTCCACACCACGGCCATGACGGAGCCCGA
TGCCAGCACCTCCATCACAGGTTCCTGGCGGCTGCACCCATAGACCGAGGTGATAAGTCTCTTCTCCAGGGG
CCCAGCTGCGTCGTACATCGCCACCCTGTCTCTGCAATCGACCCGGGTCCACTCCAGCCGCACTTTGATCAT
GAGGTCTTCGGGCCCTTGCAGATGCCACAGGCAGCTTGTGGTCTGCTGGTCAGGCCCCTTCAATGGGAGGAC
CTGGCCTGGGTTCACATAGCTGTAGCGATAACAGCCCAGCGTGGAATTCAGTACGACTATGTCGTTCACACT
GGCTTCCAGGATCACCAGGCCTTCCGGGTCCACCTCATATTCGGTCTTATAGGAAGCCAGGGTTGAGCTGTT
GGACAGTAGCTCATCCACCAGGAGCTCGCGCACTACTTCAGGGCTCAGGGTCAGTCGCTGGTACTCAGGGAT
GTCAAGGATAAACCAGAAGAAGCAGGTGAGGGGTCCCTCCCCAAAGGAGTAGACAGAACTAGAGTTGTAGTA
AGTACCCAGGCGGGTGCTGGCAACCAGTTCTTGGAGCATCTTCTGGGCTTTGGCAGATTCACTGCGGAAAGC
AATAGACTCCCGTCGGCCCAGGTCCTGGGAGAAATGACGGTTGAGCACCCGGAGGCTGCCAGAGTACACCTG
GCTTACGGTCACTTCCGCTTTGTACCCTAGGAAATACCAAAGCATGACCCCTGCTGAGACCAGCGCAGCCAA
GACCAGCAACAGTGGCGTGAAGCGGACGTAGTCCCGGTTTTTTCTCTTGGTGTTTTTTGGGGGCTTGAACTT
CCCCTCTGGCTCAGCAGCTTCCTCTCCATCACCCGCATCGCCCTGACCATCAGCCGCTTGGGGGACCTCGGT
GGTGGGCATCCTGGTAGAACAGGGGAGCTGGAAACATCTCGGCATCTTCAAGAGTGGAAGGTAGGTGCCGGG
CCTGCACACAGGCCTGGAGGCCTCTGTTTATCCAGGCCAAGGTCTTTCCACCCCCAACTGGCCAGCTTAGGT
TGGATCAATGGCCTGGAGCCATGGCTGGGGTGTCTGGCCCTTGTCCCTTGTGGCCTGTGGCCCCAAGTTCCA
TGGGCCTCTCCTGTCAGGTCCAGGGCGACAATGAAACT

Figura 14

SEC ID Nº: 8
Complemento inverso de >gi| 194474097| ref| NM_001130556.1| Proteasa transmembranaria de Ratus norvegicus, serina 6 (Tmprss6), ARNm

GCTTGGCCAACTGCTTTATTTCCGGAACAGACAGTGGGCCTCCAGTGAATGGCAGGGAGGGCCCTGTAGCAG
GCAGAGCACAGCAGGCACCCGCAGCTGAGGCTGCCCCATGATTTGGCTTACGGTATGGCCCTACTTGGCAGT
CTCAAGGGCTCTGACAGAGCCTTGATAGAGGCACCTTCTTTCTCGGATCCAGTTCCCCCTAGAGGCTTTTGC
AAGGGGAAGGAATCTTACTTTCCCACAGACCTTGGAACCAGCATCATTGCCACCAGACCCCACCCCAAAACA
GCAGTAGGAGGGGAGAGGGGAAAGGACTAGAATAAGAAAGGGTTGGAAGTGAAGCCGAGCTGAGGCTAGCCC
CTGGAGGCATCCTAACCACCAGCTGACATCCTTCTCTGTACTGTCCCTGGGGTAGGCATGAGGGGACAGGCC
TTAGCAGGGTCGCTCGCCCCAGAATACTTGTGCCCTGGCTGGGTGGTCACCTGGGCTCCTTGCAAACCAGTG
GGCCTCCAGAGTCGCCCTGGCAGGCATCTTTCTTGCCCTTGCGATAACCAGCACAGAGCATGCGTGGGGTCA
CCTGGTAACGGTAGGCCTCATTGCACAGGTCCTGAGGGATCAGTTGCACATCCACCTTCTGAAGGGTGCTGC
TACCAGGACCACCCTCTCGCTGGGCTCCCCAGCCTGTGATCCAGCAGTGCTGGCCTGGCTCAAAGAAGTGAG
AGCGTGCGGGCAGGCAGACGGGGCGCACGGTGGCCGAGTACACCACAGGGTGGTCCAGCTGCAGCAGGGCCA
CGTCGTAGTCATGGCTGTCCTCCTCATGATACGGGTGCAGGAACAGGCGGCTCACCTTGAAGGACACCTCGC
CCGGCCAGCGTGAATTCTGCCGCATCTTTCCCAGAAACACGGTCCACAGCCTCGGGGAGGCCATGCTGTCCT
CCTGGAAGCAGTGAGCGGCTGTTATGACCCAGCGGTCAGCGATGAGAGCCCCCCCACAGATGTGTCGACCCC
GAATCTGGAGACTGGCCTGCCAGGGCCACTCACCCTCCGAGGACATGGCCCCGCCCACAATGCGGCTGGAGG
GGCCCTGGAGGCCACAGTCACAGTGCTCCTCATCCGAGCCATCCCTGCAGTCTGCCTGCCCGTCACACTCGG
GGTTGGGCTTCTTCACACAGCTCCGGTCCTCACACTGGAAAGTGAATGTCCCACAGGGCACTCCTTCTTGGC
ACTGCTCTTCGTCGCTACCATTGAGACAGTCGGGCTGCCGGTCACAGACTCTCGGCAGTGAGATGCACGTGC
TGTCCTCTTGGCACTGGAACATGGCTCTGCAGACACAGTTCCTCTCATCCAGGCCGTTGGGGCAGTCCTTGA
TTCCGTCACAAGCAGGGACACACAATCCATTCACAGAGCAGAGGAACTCTCCAGGGCAGGGGTCTGATTGGT
TGTACAAGCTGTAGTACACTTGCACACCCGGGCCTGTGAGGGAGATCTGGGAGGTGAAGTTGATGGTGATAC
CATCCGAGGCCACCACGGGGATCCTCTCAGCATATGGCTGCAGGGTACGGAAGCCACATAGCCTCCTGTTCT
GGATCATCCACTGGCCCTGAGTACATAGTAGGTTGTACTTCTGCCTCCTCAGTGCATAGGCGTCAAACCAGA
GTGCCAAGCCATAGTCCAGAGAGGGAACCGTGAGATGCCAGGAGCAGTGGGTACTGGGCGAGTAGTAACTGG
GGTAGTAGGGTGTACGGAGGAAGCCCTGTGGATCCAGCCGGCCTTCCAGGGTCAGGTTCACCTGGCAGTCCT
GGAAGGCCACAGACTTCACTGAGAGCAGAAAAGGGTCATAGAAGCTATGCAAGCCCTTCTTCCACACCACGG
CCATGACAGAGCCCGACGCCAGCACCTCCATCACGGGTTCCTGGCGGCTGCACCCATAGACCGAGGTGATAA
GTCTCTTCTCCAGGGGCCCAGCTGCGTCGTACATCGCCACCCTGTCTCTGCAATCAACCCGAGTCCACTCTA
GCTGCACTTTGAGCATGAGGTCCTCGGGCCCCTGCAGGTGCCACAGGCAGCTAGTGGTCTGCTGGTCGGGCC
CCCTCAACCGGAGGACCTGGCCCGGGTTCACGTAGCTGTAGCGGTAACAGCCCAGCGTGGAATTCAGTACGA
CTATGTCGTTCACGCTGGCTTCTAGTATCACCAGGCCTTCCGGGTCCACCTCATATTCGGTCCTATAGGAAG
CCAAGGCTGAGCTGTTGGACAGTAGCTCACCCACCAGGAGCTCGCGCACCACCTCAGGGCTCAGGGTCAGTC
GCTGGTACTCGGGGATGTCAAGGATGAACCAGAAGAAGCAGATAAGGGGTCCCTCCCCAAAGGCGTAGATGG
AACTGGAGTTGTAGTAAGTACCCAAGCGGGTGCTGGCAACCAGCTCTTGGAACATCTTCTGGGCTTTGGCAG
TTTCAGTGCGGAAAGCAATAGACTCCCGTCGGGCCAAGTCCTGTGAAAAATGGCGGTTGAGCACCCGGAGGC
TGCCAGAGTACACCTGGCTTATGGTCACTTCCGCCTTGTACCCTAGGAAATACCAGAGCATGACTCCTGCCG
AAGCCAACGCAGCCAAGACCAGCAACAGTGGTGTGAAGCGGACGTAGTCCCTGTCTTTTCTCTTGGCGTTTC
TGGGGGCCTTGAACACCCCCTCTGGCTCTGCAGCTTCCTCTCCATCACCTCCATCACCCTGACCACCAGCTG
CTTGGGGAACCTCAGCGGTGGGCATCCTGGTAGAACAGGGGAGCTGGAAACATCTTGGCATCTTCAAGAGTG
GAAGGTAGGTGCTGGGCCTGAACACAGGCCTGGAGGCCTCTGTTTATCCAGGCCAAGGTCTCTCCACCCACA
ACTGGCCAGCTTAGGTTGGATCAATAGCCTGGAACCATGACTGGGGTGTCTGGCCCTTGTCCCTCGTGGCCT
GTGGCCCCAAGTTCCATGGGCCTCCTGTCAGGTCCAGGACGGACAAT

Figura 15

SEC ID Nº: 9
Complemento inverso de >gi| 297260989| ref| XM_001085203.2| PREDICHO: Proteasa transmembranaria de Macaca mulatta, serina 6, variante 3 de transcrito (TMPRSS6), ARNm

GAGGTGGGACCTGCTCTGCAGGGGGGCAGTTCCTCAGGTCACCACTTGCTGGATCCAGCCGATCACACCTGT
GATGCGGGTGTAGACGCCGAAGTAGTTAGGCCGGCCACAGCCCAGGCCCCAGCTGACCAGCCCTGCCAGGAA
CCAGCGGCCACTGAGTGCCTTGCATACCAGCGGACCACCCGAGTCACCCTGGCAGGCATCCTTCTTGCCCTT
GCGGTAGCCGGCACACAGCATGCGTGGCGTCACCTGGTAGCGATAGGCCTCGCTGCACAGGTCCTGTGGGAT
CAACTGCACGTCCACTTTCTGCAGAGCATTGCTGGTGGGGCCGCCTTCGCGCAGGGCGCCCCAGCCAGTGAT
CCAGCAGTGCAGGCCGGGTTCGAAGAAGTGGGAGCGCGCGGGCAGGCAGACTGGACGCACGGCGGCCGAGCG
CACCACCGGGTGGTCGAGCTGCAACAGCGCCACGTCGTAGTCGTGGCTGTCCTCTTCGTGATACGGATGCAG
GAGTAGGCGGCTCACCTTGAAGGACACCTCTCCAGGCCAGCGCGAGTTCTGCCACACCTTGCCCAGGAACAC
CGTCCACAGCGCCGGGGAGGCCATGCTGTCCTCCTGGAAGCAATGGGCAGCTGTTATCACCCAGCGGTCAGC
GATGAGGGCGCCCCCACAGATGTGTCGACCCCGAACCTGGAGGCTGGCCTGCCATGGCCACTCACCCTCGGA
GGACACGGCCCCACCAACAATGCGACTGGAGGGGCCCTGGAGGCCACAGTCACAGTGCTGCTCGTCTGAGCC
GTCCCTGCAGTCGGGCCGCCCATCACACTGTGGGTTGGGCTTCTTCACGCAGCTCTGGTCCTCACACTGGAA
GGTGAATGTCCCGCAGGGCACCCCTTCCTGGCACCGCTCTTCATCGCTGCCGTTGAGACAGTCAGGCTGCCC
GTCACAGACCTTAAGCAGTGAGATGCACGTGCTGTCCTCTTGGCACTGGAATGTGGCTCTGCAAACGCAGTT
TCTCTCATCCAGGCCGTTGGGGCAGTCCTTGACCCCATCACAGGCAGGGACGCAGAGTCCGTTCACAGAGCA
GAGGAACTCTCCAGGGCAGGGGTCCGACTGGTTGTACAAGCCATAGTGCACCCGCACACCAGGCCCTGTGAG
GGAGATCTGGGAGGTGAAATTGATGGTGATGCCGGCCGTGGCCACCACGGGGATCCTCTCGGCGTAAGGCTG
CAGGATGCGCAGGCCACACAGCCTCCTGTTCTGGATCGTCCACTGGCCCTGGGTGCACGGCAAATCATACTT
CTGCCTCCGCAGTGCGTAGGCGTCAAACCAGAGGGCCAAGCCGTAGTCCAGAGAGGGCACCGTGAGGTGCCA
GGAGCAGTGGGTTCGGGGCGAGTAGTAGCTGGGGAAGTACGGGGTGCTGAGGACGCCCTGGGAGTCCAGCCT
GTCATCCAGCGTCAGGTTTACCTCGCAGGCCTGGAAGACCACCGACTGCACGGAGAGCATAAAGGGGTCGTA
GTAGCTGTGCAGGCCCTTCTTCCAGACCACCGCCATGATGGCCCCCGATGCCAGGACTTCCACCACAGGCTC
CTGGCGGCTGCAGCCATACACCGAGGTGATGAGCCTCTTCTCCAGGGGCCCAGCCACGTCATACATGGCCAG
TCGGTCCCGGCACTCGGCCAGCGTCCACTCCAGCCGGAGTTTCAGCATGAGGTCTTCGGGGCCCTGCAGGTG
CCACAGGCAGCTGGAGGCCAGGTGGTCGGGTCCCTTCAGCCGGAGGACCTGACCCTGGCCCACGTAGCTGTA
GCGGTAACAACCCAGCGTGGAATTCAGTGCAGCTATGTCTTTCACACTGGCTTCTAGGATCACTAGGCCCTC
GGGGTCCACTTCGTACTCGGCCCTGTAGGGGACAGCCGCCGAGCTGTTGACTGTGGACAGCAGCTCCTCCAC
CAGCAGTGCCTGCACCACCTCGGGGCTCAGCATCAGCCGGCGGTGCTCGGGGATTTGGAGAATGAACCAGAA
GAAGCAGGTGAGCGGTCCCTCCCCAAAGGAATAGACGGAGCTGGAGTTGTAATAAGTTCCCAGGCGGGTGCT
GGCGATGAGCTCCTTGAGCATCTTCTGGGCTTTGGCGGTTTCACTGCGGAAGGCACTGGATTCCCGGCGGGT
AAGATCCTGGGAGAAGTGGCGATTGAGCACGCGCAGGCTGCCTGAGTACACCTGGCTGACCGTCACCTCCGC
CTTGTACCCTAGGAAATACCAGAGTAGCACCCCCACTGAAGTCAGCACAACCAGGGTCAGCCACAGGGGCGC
CAGGCGGAGGTAGCCCCGGGCTTTTCTCTTGGAGTCCTCACGGGCCTCGAACATCCCCTCTGGCTCCGCTTC
CTCGCCATCACCTCCGTCCCCCTGCCCACCAGCCACCTGGGGGGCCTTGGCCACAGGCATCCTG

Figura 16

SEC ID Nº: 10
Complemento inverso de >gi| 109094061| ref| XM_001085319.1| PREDICHO: Macaca mulatta similar a proteasa transmembranaria, serina 6, variante 4 de transcrito (LOC696094), ARNm

TTGGATCAGGCAGCTTTATTCCAAAGGGCAGCTGAGCTCACCTGCCGGTGAGGGTCTGGGCTGTGAGGGGCC
AGGTGGCAGGCAGGGGTGGGGCAAGGACCTTGGAGTCAGGGCTTCCCCACCTTTTTTGGCTTACGGTGGCAG
CCGGCCCACCTGGCAGTCCCCGGGGCTGTGAGGGTCCCCTCCTATGGGGGCACCTTCCATTCCCAGATCCCA
AGTTAGACCAGGGGCTTCCGAAGCTGGCATCTGCTCTCTAGAGGCAAGGCTGCCCAAGCAGCCTCTGTACAG
AGTGGGGCACAGCTCAGACACTCCTGGGGACGTAGAGCCAGCATTCTTGCTGCTGAGCCACTTCCTTGCAAT
AGGCAGCAGTGGAGGAAGGGGACAGAGGAGAGAGAATCGGGAGGCAGAAGGGCTGGGTGTGGGCCTGGGTCC
CTAGGGGACGTCTTGACCCCCAGCTGCTGGCACTCCTCCATCCTCCTGCCATCACTGGAGCAGACATCAGGG
ACAAGACAAGATGCCACCTCCTGCCACCACAGGGCCTGCTCGCGCCCCCCTCCCCCCAGAATACTTGTCCCC
CTGCTTGGCAATTGCCCTGGGCTCTCTGAGTCCAAGAGGTGGGACCTGCTCTGCAGGGGGGCAGTTCCTCAG
GTCACCACTTGCTGGATCCAGCCGATCACACCTGTGATGCGGGTGTAGACGCCGAAGTAGTTAGGCCGGCCA
CAGCCCAGGCCCCAGCTGACCAGCCCTGCCAGGAACCAGCGGCCACTGAGTGCCTTGCATACCAGCGGACCA
CCCGAGTCACCCTGGCAGGCATCCTTCTTGCCCTTGCGGTAGCCGGCACACAGCATGCGTGGCGTCACCTGG
TAGCGATAGGCCTCGCTGCACAGGTCCTGTGGGATCAACTGCACGTCCACTTTCTGCAGAGCATTGCTGGTG
GGGCCGCCTTCGCGCAGGGCGCCCCAGCCAGTGATCCAGCAGTGCAGGCCGGGTTCGAAGAAGTGGGAGCGC
GCGGGCAGGCAGACTGGACGCACGGCGGCCGAGCGCACCACCGGGTGGTCGAGCTGCAACAGCGCCACGTCG
TAGTCGTGGCTGTCCTCTTCGTGATACGGATGCAGGAGTAGGCGGCTCACCTTGAAGGACACCTCTCCAGGC
CAGCGCGAGTTCTGCCACACCTTGCCCAGGAACACCGTCCACAGCGCCGGGGAGGCCATGCTGTCCTCCTGG
AAGCAATGGGCAGCTGTTATCACCCAGCGGTCAGCGATGAGGGCGCCCCCACAGATGTGTCGACCCCGAACC
TGGAGGCTGGCCTGCCATGGCCACTCACCCTCGGAGGACACGGCCCCACCAACAATGCGACTGGAGGGGCCC
TGGAGGCCACAGTCACAGTGCTGCTCGTCTGAGCCGTCCCTGCAGTCGGGCCGCCCATCACACTGTGGGTTG
GGCTTCTTCACGCAGCTCTGGTCCTCACACTGGAAGGTGAATGTCCCGCAGGGCACCCCTTCCTGGCACCGC
TCTTCATCGCTGCCGTTGAGACAGTCAGGCTGCCCGTCACAGACCTTAAGCAGTGAGATGCACGTGCTGTCC
TCTTGGCACTGGAATGTGGCTCTGCAAACGCAGTTTCTCTCATCCAGGCCGTTGGGGCAGTCCTTGACCCCA
TCACAGGCAGGGACGCAGAGTCCGTTCACAGAGCAGAGGAACTCTCCAGGGCAGGGGTCCGACTGGTTGTAC
AAGCCATAGTGCACCCGCACACCAGGCCCTGTGAGGGAGATCTGGGAGGTGAAATTGATGGTGATGCCGGCC
GTGGCCACCACGGGGATCCTCTCGGCGTAAGGCTGCAGGATGCGCAGGCCACACAGCCTCCTGTTCTGGATC
GTCCACTGGCCCTGGGTGCACGGCAAATCATACTTCTGCCTCCGCAGTGCGTAGGCGTCAAACCAGAGGGCC
AAGCCGTAGTCCAGAGAGGGCACCGTGAGGTGCCAGGAGCAGTGGGTTCGGGGCGAGTAGTAGCTGGGGAAG
TACGGGGTGCTGAGGACGCCCTGGGAGTCCAGCCTGTCATCCAGCGTCAGGTTTACCTCGCAGGCCTGGAAG
ACCACCGACTGCACGGAGAGCATAAAGGGGTCGTAGTAGCTGTGCAGGCCCTTCTTCCAGACCACCGCCATG
ATGGCCCCCGATGCCAGGACTTCCACCACAGGCTCCTGGCGGCTGCAGCCATACACCGAGGTGATGAGCCTC
TTCTCCAGGGGCCCAGCCACGTCATACATGGCCAGTCGGTCCCGGCACTCGGCCAGCGTCCACTCCAGCCGG
AGTTTCAGCATGAGGTCTTCGGGGCCCTGCAGGTGCCACAGGCAGCTGGAGGCCAGGTGGTCGGGTCCCTTC
AGCCGGAGGACCTGACCCTGGCCCACGTAGCTGTAGCGGTAACAACCCAGCGTGGAATTCAGTGCAGCTATG
TCTTTCACACTGGCTTCTAGGATCACTAGGCCCTCGGGGTCCACTTCGTACTCGGCCCTGTAGGGGACAGCC
GCCGAGCTGTTGACTGTGGACAGCAGCTCCTCCACCAGCAGTGCCTGCACCACCTCGGGGCTCAGCATCAGC
CGGCGGTGCTCGGGGATTTGGAGAATGAACCAGAAGAAGCAGGTGAGCGGTCCCTCCCCAAAGGAATAGACG
GAGCTGGAGTTGTAATAAGTTCCCAGGCGGGTGCTGGCGATGAGCTCCTTGAGCATCTTCTGGGCTTTGGCG
GTTTCACTGCGGAAGGCACTGGATTCCCGGCGGGTAAGATCCTGGGAGAAGTGGCGATTGAGCACGCGCAGG
CTGCCTGAGTACACCTGGCTGACCGTCACCTCCGCCTTGTACCCTAGGAAATACCAGAGTAGCACCCCCACT
GAAGTCAGCACAACCAGGGTCAGCCACAGGGGCGCCAGGCGGAGGTAGCCCCGGGCTTTTCTCTTGGAGTCC
TCACGGGCCTCGAACATCCCCTCTGGCTCCGCTTCCTCGCCATCACCTCCGTCCCCCTGCCCACCAGCCACC
TGGGGGGCCTTGGCCACAGGCATCCTTTCAGAGTGGAAGAGTAACAACATCAGGCGGCAGTGACCGGAAGTG
GGTGCCGAGACAGTTCACAGAGGAGCGAAGTGCATCTCAAGGCAGCTCACCCCAGAGGGCAGGCACCAGAGC
TGGACTGGGTGTGGCTCAAG

Figura 17